

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи:

УДК: 616.833-002.-031.14-612(075.8)-578.834

**ИСАМЕТДИНОВА УМЕДА ЗАЙНИТДИНОВНА
КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ СЕНСО-МОТОРНЫХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ.**

СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 5А510109 «НЕВРОЛОГИЯ»

**ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА**

Научный руководитель:

К.м.н. доцент Гайбиев А.А.

Самарканд 2020 – 2023 гг

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Этиопатогенетические особенности коронавирусной инфекции	9
1.2. Неврологические осложнения коронавирусной инфекции.....	13
1.2.1 Нарушения хеместезиса и внешнего дыхания.....	14
1.2.2 Цереброваскулярные нарушения.....	15
1.3. Поражение нервно-мышечной системы при коронавирусной инфекции.....	16
Выводы к 1 главе.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	24
2.1. Клиническая характеристика материала.....	24
2.2. Методы исследования.....	25
2.3. Электронейромиографическое обследование больных.....	28
2.4. Нейропсихологические исследования.....	28
2.5. Методы статистической обработки результатов исследования	33
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	34
3.1. Факторы риска развития полинейропатий у больных, перенесших коронавирусную инфекцию.....	36
3.2. Клинико-неврологические нарушения у больных полинейропатиями.....	38
3.3. Оценка динамики болевого синдрома и качества жизни.....	41

3.4. Результаты экспериментально-психологических исследований.....	44
3.5. Данные ЭНМГ исследования у больных с полиневропатиями.....	47
Выводы к 3 главе.....	54
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	55
ВЫВОДЫ.....	64
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	65
СПИСОК ЛИТЕРАТУРА.....	94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

УЗДГ БЦС - ультразвуковая доплерография брахиоцефальных
сосудов

ИИ - ишемический инсульт

ПИИ - повторный ишемический инсульт

МРТ - магнитно-резонансная томография

МР-ангиография - магнитно-резонансная ангиография

КТ - рентгеновская компьютерная томография

КТ-ангиография - рентгеновская компьютерная ангиография

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ - электронейромиография

MMSE - Mini Mental State Examination

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: После изучения современной литературы было обнаружено, что COVID-19 — это не только респираторное заболевание, но и заболевание, которое поражает весь организм и может привести к различным осложнениям. Наряду с общими симптомами, такими как слабость и затрудненное дыхание, у людей также могут возникать приступы паники, поражение центральной нервной системы, дисфункция мужской репродуктивной системы и другие проблемы. Исследование, проведенное в Риме, показало, что из 143 госпитализированных пациентов с COVID-19 в возрасте от 19 до 84 лет только 12,6% оставались бессимптомными через два месяца после появления симптомов. 32% пациентов сообщили о наличии у них от одного до двух симптомов, а у 55% — более трех. Кроме того, 44,1% сообщили об ухудшении качества жизни, при этом более половины пациентов жаловались на повышенную утомляемость (N.Zhu, D.Zhang, W.Wang, 2020; J.F.Chan, S. Yuan, K. Kok, 2020).

Одним из осложнений COVID-19 является полинейропатия (Damian McNamara, 2020). Самые распространенные международные шкалы для оценки степени тяжести нейропатии (критерии ВОЗ: / шкала NCI-CTC:) от 0 степени (слабая) до 4 степени (опасная для жизни или степень физической инвалидности и задержки в умственном развитии). Степень 2 подразумевает функциональное расстройство, степень 3 и 4 – ухудшение качества повседневной жизни (J. Majersik, V. Reddy, 2020; O Koyuncu, I. Hogue, I. Enquist, 2020).

Симптомы полинейропатии могут появляться внезапно или развиваться в течение некоторого времени и становиться хроническими, что зависит от причины заболевания. Поскольку патофизиология и симптомы заболевания

тесно связаны, полинейропатии обычно классифицируют по субстрату поражения: 1. Миелин. 2. Сосуды нервов. 3. Аксон. Демиелинизирующие полинейропатии чаще развиваются в результате параинфекционного иммунного ответа, который запускают инкапсулированные бактерии, вирусы или вакцинация (Alessandro P Burlina, 2011).

Цель исследования: Изучение особенностей клиники, диагностики полинейропатии коронавирусной этиологии с разработкой алгоритма лечебно- диагностических мероприятий.

Задачами исследования являются:

1. Изучить клинико - неврологические особенности полинейропатий коронавирусной этиологии;
2. Оценить выраженность болевого синдрома по шкале боли ВАШ и МакГил у больных с полинейропатией коронавирусной этиологии;
3. Изучить нейропсихологические нарушения и качество жизни у больных с полинейропатией коронавирусной этиологии;
4. Изучить нейрофизиологические особенности полинейропатии коронавирусной этиологии.

Материалы и методы исследования: Обследовано 110 больных с полинейропатиями коронавирусной этиологии, разделенных на 2 группы. Основную группу (n=70) составили больные с постковидной полинейропатией (ПКП), развившейся после коронавирусной инфекции. В контрольную группу вошли пациенты с диабетической полинейропатией (ДПН), страдающих сахарным диабетом 2 типа, перенесших коронавирусную инфекцию.

В данном исследовании проведена: клиническую оценку и обследование неврологического статуса по шкалам и опросникам: ВАШ и Мак Гила, определение качества жизни по опроснику Освестри, когнитивную сферу оценивали по шкале MMSE, тревожность и депрессию по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), а также нейрофизиологические методы диагностики (ЭНМГ нижних конечностей)

Методы исследования:

1. Клинико-неврологическое обследование
2. Исследование нейропсихологической сферы и качества жизни.
3. Нейрофизиологические методы обследования
4. Методы статистических исследований

Научная новизна: 1. Впервые будут разработаны современные критерии фактор риска с учетом клинико-неврологических и нейрофизиологических показателей полинейропатии коронавирусной этиологии

2. Впервые будут разработаны алгоритмы нейрофизиологической и клинической диагностики полинейропатии коронавирусной этиологии.

Практическая ценность. Результаты исследований будут использованы врачами первичного звена для вторичной профилактики больных с постковидными полинейропатиями, что позволит уменьшить риск развития инвалидизации больных.

Личный вклад автора. Магистром самостоятельно осуществлялся набор материала для исследования. Автор принимал активное участие при анализе и обобщении полученных результатов.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности отделения неврологии 1-клиники Самаркандского Государственного Медицинского Университета.

Апробация диссертации. Утверждение диссертационной темы проведено на кафедральном заседании 11.12.2021 году, на проблемной комиссии Университета 12.12.2021 г. и на ученом совете Педиатрического факультета 28.12.2021 г. Самаркандского Государственного Медицинского Университета (Самарканд, 2023). Апробация защиты диссертационной работы проводилась 20.04.2023г. на кафедральном заседании, 16.05.2023г. на межкафедральном заседании.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертационного исследования опубликованы 4 печатных работ, в виде 2 статей и 2 тезиса (1 зарубежный).

Структура и объем диссертации. Магистерская диссертация изложена на 94 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 184 источников, в том числе 98 русскоязычных и 84 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 3 таблицами, 13 рисунками.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные представления о неврологических осложнениях коронавирусной инфекции.

1.1 Этиопатогенетические особенности коронавирусной инфекции.

Несмотря на достижения в области здравоохранения, инфекционные вирусные заболевания продолжают представлять серьезную угрозу для глобального здравоохранения. К сожалению, история показала, что новые эпидемии могут быстро возникать и быстро перерасти в глобальные пандемии. Один из таких примеров произошел в декабре 2019 года, когда в Ухане, Китай, возникла вспышка вирусной пневмонии, связанной с новой коронавирусной инфекцией. Этот вирус, известный как SARS-CoV-2, вызвал COVID-19 или коронавирусную болезнь 2019 года и быстро распространился по всему миру. Вирус в просторечии называют «уханьским вирусом» или «китайским вирусом». То, что началось как локальная эпидемия, вскоре переросло в катастрофическую глобальную пандемию, повлекшую за собой значительные и трагические последствия. Многие научные источники, новостные агентства и телевизионные программы сообщают, что COVID-19 значительно отличается от других респираторных заболеваний, таких как грипп или атипичная пневмония, с клиническими данными, подтверждающими это утверждение. Пандемия привлекла внимание к неврологическим последствиям коронавирусной инфекции и выявила повышенный риск осложнений или ухудшения симптомов для людей с ранее существовавшими заболеваниями. Это сопутствующее заболевание или одновременное возникновение нескольких заболеваний может серьезно повлиять на здоровье человека и привести к тяжелым последствиям. В результате пандемия побудила пересмотреть особенности неврологической патологии и выявления заболеваний.

COVID-19 обычно проявляется такими симптомами, как кашель, лихорадка, одышка, тошнота и рвота, которые быстро развиваются через 6–8 дней после заражения. Вирус может попасть в организм воздушно-капельным путем, воздушно-пылевым путем или при контакте со слизистыми оболочками глаз, носа и ротоглотки, поражая в первую очередь органы дыхания. Хотя заболевание обычно протекает легко и похоже на обычную простуду, существуют специфические особенности, такие как длительная низкая температура тела и потеря или изменение обоняния [1, с. 16]. Главной угрозой здоровью человека от COVID-19 является быстрое развитие гипоксемии вследствие двусторонней пневмонии, которая является основным осложнением заболевания. Пациентам с тяжелой пневмонией может потребоваться ранний перевод на искусственную вентиляцию легких с усиленной оксигенацией.

В тяжелых случаях COVID-19 происходит повреждение альвеол в легких. Это повреждение приводит к увеличению проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, регулирующей обмен воды, электролитов и газов. В результате в альвеолах происходит скопление лейкоцитов, эритроцитов и клеточного дебриса, что может вызвать отек легких. [1, с. 16]. Несмотря на то, что дыхательная система является основной пораженной системой при COVID-19, это не единственный определяющий синдром инфекции. У значительного числа больных, более чем у трети, отмечаются отчетливые неврологические симптомы. Важно отметить, что наличие неврологической симптоматики свидетельствует об ухудшении общего течения и прогноза заболевания [2, с. 8]. Интересно, что пациенты с ранее существовавшими психическими заболеваниями, заразившиеся COVID-19, как правило, имеют более выраженную эмоциональную реакцию на болезнь [3, с. 10]. Вирус обладает нейротропизмом и может активно распространяться в ЦНС. Эта работа посвящена изучению участия нервной системы в COVID-19.

Коронавирусы — это тип вируса, который имеет большое семейство, насчитывающее до 40 подвидов, и может быть обнаружен у разных видов животных. Вирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, имеет одноцепочечную РНК из 29 903 пар оснований, которая обладает положительной чувствительностью. Его геном содержит около десяти открытых каркасов для полипротеинов 1a и 1b, а также 16 неструктурных белков (NSP). Оставшаяся часть генома кодирует структурные и вспомогательные белки. Эти структурные белки включают шиповидные белки, нуклеокапсидные белки, мембранные белки и белки оболочки (S, N, М и Е соответственно). Белок шипа отвечает за прикрепление вируса и слияние мембраны, белок нуклеокапсида способствует репликации вируса в организме хозяина, белок оболочки способствует образованию виропорин, необходимых для сборки и высвобождения вируса [5].

SARS-CoV-2 проникает в клетку-хозяина, связывая шиповидный белок с рецептором ACE2. ACE2 присутствует в различных тканях, включая легкие, сердце, почки и кишечник, что может способствовать поражению многих органов, наблюдаемому при COVID-19. Трансмембранные сериновые протеазы также участвуют в слиянии вируса с клеткой. Хотя шиповидные белки коронавирусов схожи, сродство шиповидного белка COVID-19 к рецептору ACE2 в 10-20 раз выше, чем у SARS. Однако спайковые белки этих двух патогенов имеют структурную и пространственную гомологию примерно на 74% [6].

До нынешней пандемии COVID-19 уже было известно, что коронавирусы поражают центральную нервную систему (ЦНС) и обнаруживаются в головном мозге пациентов с рассеянным склерозом. Некоторые эксперты предполагают, что коронавирусы могут отдавать предпочтение глиальным структурам и могут способствовать развитию различных неврологических расстройств, таких как менингоэнцефалит, эпилептиформные расстройства, хронические головные боли, когнитивные и поведенческие расстройства. Существует несколько потенциальных механизмов, которые могут быть

вовлечены в патогенез неврологических расстройств, включая прямое поражение нервной ткани вирусом, гипоксию, параинфекционные иммунно-опосредованные механизмы и активацию системного воспаления, приводящую к дисфункции других органов и систем [6].

Несмотря на некоторые противоречивые данные, ясно, что SARS-CoV-2 может влиять на центральную нервную систему и вызывать неврологические симптомы у инфицированных людей [7]. Было показано, что вирус способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, и в нервных клетках экспрессируется множество рецепторов, которые потенциально могут способствовать его проникновению в мозг [8]. В то время как в некоторых исследованиях были обнаружены доказательства прямого вирусного повреждения ткани головного мозга, в других этого не было [9]. Однако наличие неврологических проявлений у пациентов с COVID-19 и выделение других коронавирусов из неврологических образцов позволяют предположить, что SARS-CoV-2 действительно обладает нейротропными свойствами. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять механизмы воздействия вируса на центральную нервную систему [10].

Вирус SARS-CoV-2 может проникать в центральную нервную систему (ЦНС) различными путями, включая ретроградный транспорт по обонятельным путям. Вирус может связываться с рецепторами ACE2 на нейронах и глиальных клетках через спинномозговую жидкость, обонятельный и тройничный нервы, диссеминацию нейронов и гематогенные пути. Инфицирование головного мозга может произойти на ранней или поздней стадии инфекции [11]. Вирус в первую очередь поражает эндотелий капилляров головного мозга, что может привести к поражению нейронов без выраженного воспаления. Пациенты с COVID-19, у которых наблюдается изменение обоняния или гипосмия, должны быть обследованы на предмет возможного поражения ЦНС. Разрывы

церебральных капилляров и более крупных сосудов могут привести к летальному исходу у пациентов с COVID-19 [6]

Изучение поражения нервной системы при COVID-19 весьма актуально в связи с широкой распространенностью заболевания и высокой частотой неврологической симптоматики у инфицированных пациентов. Понимание механизмов нейротропизма и нейропатогенеза SARS-CoV-2 имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических стратегий и улучшения результатов лечения пациентов. Более того, потенциальные долгосрочные последствия COVID-19 для нервной системы также подчеркивают важность этого исследования.

1.2. Неврологические осложнения коронавирусной инфекции.

Важно отметить, что COVID-19 показал гораздо более широкий спектр неврологических проявлений, чем предыдущие эпидемии, вызванные коронавирусами. Тяжесть неврологических симптомов может широко варьироваться и может включать, среди прочего, инсульт, энцефалопатию, судороги, менингит и периферическую невропатию. Эти симптомы могут возникать как в легких, так и в тяжелых случаях COVID-19, а в некоторых случаях могут быть первым и единственным проявлением заболевания.

Кроме того, долгосрочное воздействие COVID-19 на мозг и нервную систему до сих пор неизвестно и является предметом текущих исследований. Крайне важно продолжать мониторинг и изучение неврологических осложнений COVID-19, чтобы лучше понять влияние болезни на мозг и разработать эффективные методы лечения пострадавших пациентов [11]. Неврологи будут продолжать сталкиваться с пациентами с неврологическими осложнениями, связанными с COVID-19, даже после окончания пандемии. Долгосрочные последствия COVID-19 для нервной системы все еще изучаются, и в будущем могут стать более распространенными поствирусные осложнения, такие как поствирусный

астенический синдром и стойкий миалгический синдром [17, 26, 28].. Кроме того, у некоторых пациентов может наблюдаться стойкое воспаление и неврологические симптомы, такие как фантомия (обонятельные галлюцинации), даже после выздоровления от острой фазы заболевания. Поэтому продолжение исследований и сотрудничество между неврологами и другими медицинскими работниками будут иметь важное значение для выявления и лечения этих потенциальных долгосрочных неврологических последствий COVID-19 [17, 26, 28]. Вероятно, после окончания пандемии COVID-19 неврологи займутся лечением пациентов с различными когнитивными нарушениями и эмоциональными расстройствами, возникшими в результате инфекции. Ожидается, что пандемия будет иметь как краткосрочные, так и долгосрочные неврологические последствия, при этом поствирусный астенический синдром, стойкий миалгический синдром и резистентность к лечению фантомии станут основным направлением исследований и лечения неврологов, работающих с пациентами с COVID-19 [17, 26, 28].

1.2.1 Нарушения хеместезиса и внешнего дыхания

Опрос, проведенный Всемирным консорциумом хемосенсорных наук, в котором участвовали 4000 пациентов показал, что симптомы COVID-19 включают не только потерю обоняния, но и значительное ухудшение вкуса и чувствительности в ротовой полости даже при отсутствии заложенности носа. Это отличается от атипичной пневмонии и гриппа, при которых может произойти лишь частичная потеря обоняния. Опрос показал, что у некоторых пациентов с COVID-19 также была нарушена хеместезия, то есть способность воспринимать химические ощущения, такие как ощущение жжения от перца или мяты. Из 4000 обследованных пациентов 1767 сообщили о выраженной потере обоняния, вкуса и хеместезии.

Вопрос о происхождении респираторных нарушений при COVID-19 до сих пор остается неясным. Неясно, вызваны ли они исключительно развитием пневмонита или в них также вовлечены центральные механизмы.

Дыхательная недостаточность считается неврологическим расстройством, поскольку существует гипотеза о том, что коронавирус нарушает потенциалы действия в определенных областях ствола мозга, таких как продолговатый мозг и ядра, связанные с хемо- и механорецепторами в легких, что может привести к проблемам с дыханием [7].

1.2.2 Цереброваскулярные нарушения.

Исследование, проведенное [7] L. Мао et al. обнаружили, что у значительного процента (36,4%) пациентов с COVID-19 наблюдались неврологические симптомы, такие как головные боли, нарушение сознания и парестезии. В исследовании приняли участие 214 пациентов с подтвержденной коронавирусной пневмонией, которые были госпитализированы в Объединенную больницу Хуачжунского университета науки и технологии в период с 16 января по 19 февраля 2020 года. Средний возраст пациентов составлял 53 года, в основном это были женщины. Из пациентов 88 (41,1%) имели тяжелое течение COVID-19, а 126 (58,9%) - нетяжелое течение по диагностическим критериям. В исследовании L. Мао et al. обнаружили, что у 36,4% пациентов с COVID-19 были неврологические симптомы, включая головную боль, нарушение сознания и парестезии. В исследовании приняли участие 214 пациентов с подтвержденной коронавирусной пневмонией, госпитализированных в период с января по февраль 2020 года. Пациенты с тяжелым течением инфекции были значительно старше и чаще имели соматическую патологию, в частности артериальную гипертензию. Неврологическая симптоматика чаще наблюдалась в тяжелых случаях и была разделена на три основные группы: свидетельствующие о поражении центральной и периферической нервной системы, а также признаки поражения мышечной ткани.

В диссертации обсуждается исследование, которое показало, что инсульт может быть осложнением инфекции COVID-19, возникающим

примерно через 10 дней после появления симптомов. В исследовании было выявлено 5 пациентов с подтвержденным инсультом (4 с ишемическим инсультом и 1 с кровоизлиянием в мозг), причем у одного из пациентов с ишемическим инсультом была легкая инфекция, а у остальных - тяжелая инфекция. Все пациенты с тяжелой инфекцией имели более тяжелую форму пневмонии, были старше и имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Механизмы инсульта у пациентов с COVID-19 могут включать гиперкоагуляцию или кардиоэмболию вследствие поражения сердечно-сосудистой системы. Исследование также показало, что предикторами высокой смертности у пациентов с COVID-19 с инсультом являются повышенные уровни гиперчувствительного С-реактивного белка, прокальцитонина, скорости оседания эритроцитов и D-димера.

1.3. Поражение нервно-мышечной системы при коронавирусной инфекции.

Ганглиозиды являются мишенями для вирусов в нейронах, а инфекция COVID-19 связана с аутоиммунным повреждением периферической нервной системы. Вирус может распространяться из дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, что приводит к демиелинизации и повреждению аксонов. Это может привести к ряду неврологических симптомов, включая арефлексию конечностей, слабость лицевых мышц и дисфункцию мочевого пузыря или кишечника. Эти симптомы часто связаны с синдромом Гийена-Барре, который диагностируется с помощью клинического осмотра, анализа спинномозговой жидкости и электрофизиологии. Лечение часто включает внутривенный иммуноглобулин или плазмаферез [16].

Наличие повреждения мышц [7] при инфекции COVID-19 определяли в одном исследовании по наличию миалгии (мышечной боли) и повышенному уровню креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Однако при вскрытии возбудитель не был идентифицирован в мышечной ткани, что свидетельствует о том, что мышечная патология при инфекции COVID-19

требует тщательной дифференциальной диагностики между воспалительной миопатией и проявлениями в рамках синдрома полиорганной недостаточности и диссеминированной внутрисосудистой гиперкоагуляции.

Помимо респираторных и системных симптомов, COVID-19 также может приводить к нейроиммунным нарушениям, таким как синдром Гийена-Барре, который характеризуется внезапной слабостью мышц нижних конечностей и медленным развитием бульбарных нарушений. Заболевание может прогрессировать до атаксии, квадриплегии, паралича дыхательных мышц, нарушения чувствительности в конечностях.

Синдром Гийена-Барре — острое иммуноопосредованное заболевание, поражающее периферическую нервную систему (ПНС), вызывая слабость и паралич. Это наиболее частая причина острого периферического тетрапареза и паралича в последнее время. Заболевание характеризуется клеточной инфильтрацией структур ПНС, разрушением миелина и дегенерацией аксонов [12]. Ганглиозиды структур ПНС играют решающую роль в патогенезе синдрома Гийена-Барре, которые атакуются иммунной системой. Разрушение миелина приводит к острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии (ОВДП), тогда как повреждение аксона приводит к острой моторной аксональной невропатии (ОМАН) и острой моторно-сенсорной аксональной невропатии [13]. С начала пандемии COVID-19 были зарегистрированы случаи синдрома Гийена-Барре, связанного с этой инфекцией [14]. Синдром Гийена-Барре (СГБ) — это иммуноопосредованная острая полирадикулоневропатия, о которой сообщалось у пациентов с инфекцией COVID-19. Ганглиозиды структур периферической нервной системы атакуются иммунной системой, что приводит к деструкции миелина и острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии. Дебют СГБ происходит в среднем через 14 дней после появления симптомов COVID-19 и характеризуется восходящим периферическим тетрапарезом с

чувствительными и вегетативными нарушениями. Также сообщалось о синдроме Миллера-Фишера. Данные нейрофизиологического обследования, типичные для СГБ, и белково-клеточная диссоциация подтверждают клинический диагноз [14]. Анализ СМЖ пациентов был отрицательным на SARS-CoV-2, отмечалось повышение уровня интерлейкина-8 в организме человека. Существует молекулярная мимикрия между пептидами коронавируса и белками теплового шока человека Hsp60 и Hsp90, которые связаны с синдромом Гийена-Барре и другими аутоиммунными заболеваниями. У пациентов с инфекцией COVID-19 и респираторными симптомами часто отмечаются нарушения вкуса и обоняния [17]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что синдром Гийена-Барре у пациентов с COVID-19 может иметь аутоиммунное происхождение, поскольку ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 были отрицательными в их спинномозговой жидкости [18,19]. Важно различать синдром Гийена-Барре и полинейропатию критических состояний у пациентов с COVID-19, поскольку последняя является частым осложнением у пациентов в критическом состоянии, которым требуется искусственная поддержка или замена жизненно важных функций организма в отделениях интенсивной терапии. Полинейропатия критических состояний — это тип нервно-мышечного расстройства, которое обычно наблюдается у пациентов в критическом состоянии, которым требуется длительная интенсивная терапия и искусственная вентиляция легких в течение более семи дней [20]. Он характеризуется мышечной слабостью, периферическим тетрапарезом, нарушениями чувствительности и арефлексией и может вызывать трудности при отключении пациентов от вентиляторов. Точная причина полинейропатии в критических состояниях до конца не выяснена, но считается, что она связана с системным воспалением и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, оксид азота и свободные радикалы кислорода. Эти факторы могут привести к гипоксическим и

анаэробным состояниям, что приводит к снижению циркуляции локальных факторов выживания аксонов и последующей валлеровской дегенерации [21]. Согласно исследованиям, хроническое воспаление при полинейропатии в критическом состоянии может вызывать повышение проницаемости сосудов и вазогенный отек. Дисфункциональные натриевые каналы также могут играть роль, что также наблюдается при миопатии критического заболевания, состоянии, которое часто возникает вместе с полинейропатией критического заболевания у одного и того же пациента. SARS-CoV-2 обычно не присутствует в спинномозговой жидкости таких пациентов, и обнаруживаются вируснейтрализующие антитела. Вместо этого исследования обнаружили наличие антинейрональных и антиглиальных антител, в том числе антител к рецептору NMDA, сосудистому эндотелию и астроцитарным белкам, в сыворотке крови и спинномозговой жидкости пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Эти аутоантитела связаны с областями мозга, такими как гиппокамп и обонятельная луковица [22]. Поэтому, исследования показывают, что аутоиммунный процесс, вызванный SARS-CoV-2, может быть основной причиной синдрома Гийена-Барре и полинейропатии критических состояний у пациентов с COVID-19. Важно отметить, что диабетическая полинейропатия также является распространенным типом полинейропатии [23,24]. Распространенность сахарного диабета среди умерших от COVID-19 высока, смертность составляет 7,3% у больных сахарным диабетом по сравнению с 2,3% в общей популяции. Вероятно, это связано с рядом факторов, в том числе с развитием гипергликемии, хроническим воспалением, нарушением микроциркуляции и повышенной экспрессией АПФ в легких при сахарном диабете. Сообщалось о широком присутствии сенсорной диабетической невропатии у тяжелых пациентов с коронавирусной инфекцией [26]. Кроме того, исследование CORONADO показало, что наличие микрососудистых аномалий, наблюдаемых при диабетической полинейропатии [27], независимо связано со смертью во

время госпитализации с тяжелой инфекцией COVID-19. Поэтому важно учитывать влияние сахарного диабета и его осложнений, в том числе полинейропатии [28]. Хорошо известно, что развитие диабетической стопы связано с нейропатией, ишемией и инфекцией. Пациенты с диабетической стопой, переболевшие COVID-19, испытывают негативное влияние на свое состояние, включая увеличение времени заживления язв и частоту ампутаций. Медицинская помощь пациентам с диабетической стопой также была поставлена под угрозу во время пандемии COVID-19 в Великобритании [29]. В настоящее время существует потребность в улучшении лечения диабетической полинейропатии у пациентов с COVID-19. В предыдущих исследованиях пожилых пациентов с умеренной диабетической дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатией было обнаружено, что боль связана с тревогой, с прямой корреляцией между выраженностью тревоги и интенсивностью боли. Важно отметить, что применение нейромультивита без лидокаина в составе комплексного плана лечения диабетической полинейропатии или других неврологических расстройств следует обсудить с лечащим врачом [31]. Хотя добавка витамина В может быть полезна для некоторых людей, она не заменяет надлежащую медицинскую помощь и лечение основных заболеваний. Кроме того, любое лекарство или добавка могут иметь потенциальные побочные эффекты и должны использоваться только по назначению врача. Витаминотерапия использовалась при лечении COVID-19, но ее эффективность в улучшении исходов все еще исследуется. Витамин С, витамин D и цинк были предложены в качестве потенциальных добавок для поддержки иммунной функции и уменьшения воспаления у пациентов с COVID-19 [34]. Однако в настоящее время имеются ограниченные данные, подтверждающие рутинное использование этих добавок при лечении COVID-19, и необходимы дальнейшие исследования для определения их оптимальных дозировок и эффективности [35]. Также следует отметить, что витаминотерапию следует применять с осторожностью и под наблюдением

врача, так как чрезмерные дозы могут привести к токсичности и побочным эффектам. Кроме того, недавний систематический обзор и метаанализ показали, что добавка витамина D может оказывать защитное действие против острых инфекций дыхательных путей, включая COVID-19 [36]. Однако следует отметить, что, хотя некоторые исследования предполагают потенциальную пользу витаминотерапии при COVID-19, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих выводов и определения оптимальных дозировок и схем лечения. Также важно отметить, что витаминотерапия не должна рассматриваться как замена стандартной медицинской помощи при COVID-19, и пациенты должны всегда консультироваться со своим лечащим врачом, прежде чем принимать какие-либо добавки [35]. Важно отметить, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с COVID-19 является предметом постоянных дискуссий и исследований. В то время как некоторые исследования предполагают, что НПВП могут усугублять симптомы COVID-19, другие предполагают, что существенного негативного воздействия не наблюдается [39]. Таким образом, использование НПВП у пациентов с COVID-19 должно быть тщательно продумано и индивидуализировано с учетом клинического состояния пациента и истории болезни. Кроме того, пациенты должны всегда консультироваться со своим лечащим врачом, прежде чем принимать какие-либо лекарства, включая витаминные и минеральные добавки [38].

Алкогольная полинейропатия — распространенный тип полинейропатии, возникающий вследствие чрезмерного употребления алкоголя. Точные механизмы вызванной алкоголем невропатии до конца не изучены, но считается, что алкоголь повреждает нервные клетки и нарушает функцию нервов. Кроме того, алкоголь может привести к дефициту питательных веществ, особенно тиамина (витамина B1), необходимого для работы нервной системы [39]. Дефицит тиамина может вызвать специфическую

форму невропатии, называемую синдромом Вернике-Корсакова, которая характеризуется спутанностью сознания, потерей памяти и атаксией.

Лечение алкогольной полинейропатии включает воздержание от алкоголя, пищевые добавки с витаминами группы В (особенно тиамином) и другие поддерживающие методы лечения. Кроме того, обезболивание является важным компонентом лечения полинейропатии, а витамины группы В, особенно в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), могут быть эффективными для облегчения боли. Однако важно отметить, что одних только витаминов группы В может быть недостаточно для лечения полинейропатии, вызванной алкоголем, и необходимо учитывать другие основные факторы. Важно отметить, что злоупотребление алкоголем и зависимость от него могут оказывать негативное воздействие на иммунную систему, делая людей более восприимчивыми к инфекциям и усугубляя тяжесть заболеваний [40]. Хроническое употребление алкоголя может привести к снижению выработки лейкоцитов, нарушению функции иммунных клеток, таких как макрофаги и Т-клетки, и изменению баланса цитокинов, которые являются важными сигнальными молекулами, участвующими в иммунном ответе [44]. Эти эффекты могут способствовать более высокому риску инфекций и более тяжелому течению заболеваний, включая COVID-19. Более того, алкогольная зависимость связана с более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, таких как заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания и респираторные заболевания, которые могут ухудшить исходы COVID-19 [42, 43]. Метанол — это высокотоксичный спирт, который может вызвать серьезное поражение центральной нервной системы, в том числе невропатию зрительного нерва, которая может привести к слепоте. Отравление метанолом может произойти при приеме внутрь, вдыхании или всасывании через кожу и представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Важно всегда использовать этанол как безопасный и подходящий спирт для

дезинфекции и избегать использования метанола или других токсичных спиртов. При подозрении на отравление метанолом необходима немедленная медицинская помощь [44].

Выводы к 1 главе:

Таким образом, COVID-19 — это новая и до конца не изученная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV2. Исследования показали, что это может привести к увеличению цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферической нервной системы, особенно полинейропатий. Однако по мере проведения дополнительных исследований и выявления необычных случаев наше понимание болезни и ее влияния на ЦНС и ПНС улучшается. Важно диагностировать полинейропатии, особенно синдром Гийена-Барре, на ранней стадии пандемии COVID-19, чтобы обеспечить эффективное лечение, улучшить прогноз и повысить качество жизни пациентов.

ГЛАВА 2

Материалы и методы исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика материала

Работа выполнена на базе кафедры неврологии Самаркандского Государственного Медицинского Университета (зав. кафедрой, д-р мед. наук, профессор Джурабекова А.Т.). За период 2021-2023 гг. нами обследовано 70 больных с полинейропатиями, находившихся на стационарном лечении в ковидных центрах. Средний возраст обследуемых больных составил $(51,15 \pm 5,87)$ лет).

Основную группу ($n=70$) составили больные с полинейропатией, развившейся после коронавирусной инфекции (ПКП). В контрольную группу вошли 40 пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН), страдающих сахарным диабетом 2 типа, перенесших коронавирусную инфекцию.

Согласно распределению по полу среди 110 обследованных установлено преобладание женщин над мужчинами 62 (56%) против 48 (44%) соответственно. В группе сравнения мужчин было 18 (45%), а женщин 22 (55%). В основной группе лиц женского пола было 37 (53%), мужчин 33 (47%).

В исследование были включены участники как основной, так и контрольной групп в возрасте от 40 до 70 лет. Большинство участников обеих групп были в трудоспособном возрасте, от 50 до 60 лет, что составило 75% от общего числа.

Пациенты в исследуемых группах предоставили подробную информацию о своем заболевании COVID-19, которое может усугубить

течение хронических состояний, таких как диабет, гипертония, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, которые поражают эндотелий сосудов. Диагноз COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР-тестирования мазков из носа и зева, а также определения уровня иммуноглобулинов М и G методом иммуноферментного анализа. Поражение легких оценивали с помощью компьютерной томографии, а для оценки гомеостаза выполняли анализы крови и мочи. Также выполнялись другие инструментальные исследования, такие как электрокардиография, УЗИ сердца и сосудов, рентгеновская компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга.

2.2. Методы исследования

При объективном обследовании тщательно оценивали неврологический статус пациентов по стандартным методикам. Основное внимание уделялось оценке двигательных и сенсорных функций, что включало измерение объема активных и пассивных движений, исследование мышечной силы и тонуса, определение характеристик болевых ощущений.

Жалобы, данные анамнеза и результаты исследований заносились в карту исследования больного.

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) — это метод, используемый для измерения интенсивности боли, испытываемой пациентом. Он состоит из отрезка прямой линии длиной 100 мм. Начальная точка сегмента представляет отсутствие боли, а конечная точка представляет невыносимую боль. Пациентов просят указать уровень боли, которую они испытывают, отметив точку на отрезке линии. Расстояние от начальной точки до отмеченной точки затем измеряется в миллиметрах и служит индикатором интенсивности боли, которую испытывает пациент.

Опросник боли Макгилла, также известный как **Индекс боли Макгилла**, представляет собой шкалу оценки боли, разработанную в Университете

Макгилла Мелзаком и Торгерсоном в 1971 году. Это анкета для самоотчета, которая позволяет людям дать своему врачу хорошее описание качества и интенсивности боли, которую они испытывают. Пользователям представлен список из 78 слов в 20 разделах, которые связаны с болью. Пользователи отмечают слова, которые лучше всего описывают их боль (допускается несколько отметок). Среди слов разделы этих слов обозначают различные компоненты боли, а именно: сенсорные (разделы 1-10), Аффективные (разделы 11-15), Оценочные (раздел 16) и Разные (разделы 17-20). Это наиболее часто используемый инструмент измерения для многомерной оценки боли при хронической боли.

Образец анкеты:

Группа	Слова
1	Мерцание, пульсация, дрожь, пульсация, биение, стук
2	Прыжки, вспышки, стрельба
3	Колющие, сверлящие, сверлящие, колющие
4	Острая, режущая, рвущая
5	Щипание, надавливание, грызение, судороги, сдавливание
6	Тянущие, тянущие, выворачивающие
7	Горячая, жгучая, обжигающая, жгучая
8	Покалывание, зуд, жжение, покалывание

9	Тупая, болезненная, Ноющая, Ноющая, тяжелая
10	Болезненный, тугой (напряженный), резкий, расщепляющий
11	Утомительный, изнуряющий
12	Тошнотворный, удушающий
13	Пугающий, Пугающий, ужасающий
14	Наказывающий, изнуряющий, Жестокий, порочный, Убивающий
15	Ужасный, ослепляющий
16	Раздражающая, беспокоящая, мучительная, Сильная, невыносимая
17	Распространяющийся, иррадирующий, Проникающий, пронизывающий
18	Тугая, онемевшая, Сжимающая, тянущая, разрывающая
19	Прохладно, холодно, холодно
20	Ноющая, тошнотворная, мучительная, ужасная, мучительная

Для оценки качества жизни использовался специализированную шкалу **Овестри**. Опросник Овестри — это инструмент, используемый для оценки степени инвалидности у пациентов с болью в пояснице. Он состоит из 10 разделов, по 6 утверждений в каждом. Пациента просят выбрать утверждение в каждом разделе, которое наиболее точно

соответствует его текущему состоянию. Каждому утверждению присваивается оценка от 0 (нет ограничений) до 5 (максимальное ограничение). Общий балл рассчитывается путем суммирования баллов, полученных по всем 10 разделам, при этом минимальный балл равен 0, а максимальный — 50. Степень инвалидности также можно оценить в процентах, при этом минимум равен 0%, а максимум составляет 100%. Если один из 10 разделов отсутствует.

2.3. Электронеуромиографическое обследование больных

Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованиями, проводились нейрофизиологическое. Нейрофизиологическое исследование включало проведение электронеуромиографии. ЭНМГ обследование осуществлялось на 4-х канальном электронеуромиографе «КИПОЙНТ ПОРТЭБЛ» фирмы «Медтроник». А также скорость проведения импульса по исследуемым нервам, которую измеряли с помощью латентного периода возникновения М-ответа. Латентность измеряли в миллисекундах от начала стимуляции до появления М-ответа. Скорость проведения импульса рассчитывали по формуле: скорость проведения по нерву (м/с) = расстояние между точками стимуляции и регистрации (мм) / латентность возникновения М-ответа (мс). Эти измерения проводились на исходном уровне и во время последующих посещений для оценки изменений функции нервов с течением времени.

2.4. Нейропсихологические исследования.

Тест MMSE

Краткое обследование когнитивной функции (Mini-Mental State Examination).

Исследования проводились с использованием мини-теста психического состояния (MMSE) для оценки когнитивных функций. Система оценки выглядит следующим образом: максимальный балл 30 указывает на нормальную когнитивную функцию, баллы от 27 до 25 указывают на

умеренное когнитивное нарушение, а баллы 24 или ниже указывают на тяжелое когнитивное нарушение или деменцию. (табл. 2.1) [15,24].

Таблица 2.1

Краткое исследование когнитивной функции (Mini-Mental State Examination). Когнитивная сфера

Когнитивная сфера	Мах балл
1	2
Попросите пациента полностью назвать год, время года, дату, день недели, месяц. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл	5
Задайте пациенту вопрос: «Где мы находимся?». Пациент должен назвать страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, этаж. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл	5
Дайте пациенту инструкцию: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета». Слова должны произноситься Вами максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова пациентом оценивается в один балл для каждого из слов	3
Попросите пациента последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний (до результата 65). Каждая ошибка снижает на 1 балл. Если пациент не способен выполнить это задание, попросите его произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл	5
Попросите пациента вспомнить слова, которые заучивали в пункте 3. Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл	3

Покажите пациенту два простых предмета, например ручка, часы, и попросите назвать их	2
Попросите пациента повторить предложение: «Никаких если, и или но»	1
Дайте пациенту лист бумаги и попросите его последовательно выполнить Ваши команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	3
Попросите пациента выполнить написанную на листе инструкцию: «Закройте глаза»	1
Попросите пациента самостоятельно написать любое предложение (оно должно содержать в себе подлежащее и сказуемое)	1
Дайте пациенту лист бумаги и попросите скопировать его этот рисунок. Вы оцениваете задание как выполненное, если в рисунке пациента отображены все 10 углов, 2 из которых пересекаются	1

Методика исследования внимания и памяти с помощью методики А.Р. Лурия.

Внимание и память изучали с помощью методики А.Р. Лурия (1975) запоминания 10 слов. Методика позволяет исследовать процессы памяти: запоминание, сохранение и воспроизведение информации. Данный тест не только оценивает внимание и память, но и является методом оценки состояния слуховой памяти на слова, а также утомляемости, активности внимания, запоминания, сохранения, воспроизведения, произвольного внимания. Больному зачитывают 10 слов, не связанных между собой, и предлагают их повторить через 20—30 мин. Лица с незначительными отклонениями памяти обычно запоминают все слова через 4—5 повторений. В процессе исследования отмечаются правильные и ошибочные ответы, а

также время. Здоровые обычно запоминают 5—6 слов после первого же зачитывания. Через 1 час испытуемому предлагали вспомнить прочитанные слова.

Техника оценки кратковременной памяти требует тихой и свободной от отвлекающих факторов обстановки. Испытуемому предлагается запомнить 10 слов, которые отвечают определенным условиям, например, являются существительными в единственном числе, состоят из одинакового количества слогов и не связаны между собой. Слова зачитываются вслух, и испытуемого просят вспомнить как можно больше. Экспериментатор записывает количество правильно воспроизведенных слов. Процедура повторяется несколько раз, пока испытуемый не запомнит все 10 слов или после 5-6 попыток. Экспериментатор не дает никаких дополнительных инструкций перед каждым испытанием.

В ходе исследования ведется запись по каждому этапу. В протокол включаются воспроизведенные слова и попытки, отмеченные крестиком в соответствующем столбце. Если испытуемый упоминает дополнительное слово, оно также отмечается. После выполнения задания на повторение слов испытуемому сообщают, что его попросят вспомнить те же слова через час. По прошествии часа испытуемого просят без подсказки вспомнить заученные слова, а их ответы записывают кружками в протоколе.

Протокол исследования

Испытуемый _____

Пол ___ Дата рождения _____ Дата тестирования _____

Время опыта _____

Самочувствие испытуемого до опыта _____ после опыта _____

№ стимула	Стимул	Ответ						P_i	K_i	Через 1 час	Прим
		1	2	3	4	5	6				
1											

2											
<..>											
10											
«Лишние» слова											
V											

Словесный отчет испытуемого

Наблюдения экспериментатора:

Экспериментатор

— Инструкция (а): «Сейчас я прочту несколько слов. Слушайте внимательно. Когда я окончу читать, сразу же повторите столько слов, сколько запомните. Повторять слова можно в любом порядке».

— Инструкция (б): «Сейчас я снова прочту Вам те же слова, и Вы опять должны повторять их, и те, которые Вы уже назвали, и те, которые в первый раз пропустили. Порядок слов не важен».

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Шкала HADS — это инструмент, используемый для выявления депрессии и тревоги в общей медицинской практике. Шкала состоит из двух субшкал, одной для тревоги и одной для депрессии. Вопросы по подшкале тревожности имеют нечетные номера, а вопросы по подшкале депрессии — четные. Отдельные баллы рассчитываются для каждой субшкалы на основе ответов на вопросы. Эта система оценки используется для когнитивно сохранных пациентов. В методических указаниях по пилотному проекту «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» 2016 г. представлена дополнительная информация по шкале HADS.

Время самостоятельного заполнения пациентом, после инструктирования, бланка шкалы HADS также составляло около 5-10 минут. Классический вид шкалы HADS для когнитивно сохранных пациентов включает в себя вопросы субшкалы «тревога» под нечетными номерами, вопросы субшкалы «депрессия» под четными номерами, баллы нечетных и четных вопросов подсчитывали отдельно, получая две оценки для каждой субшкалы. Вопросы каждому больному выдавались отдельно для предотвращения искажения данных. Бальный результат интерпретировали по следующим критериям: 0-7 баллов «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 баллов «субклинически выраженная тревога / депрессия», 11 баллов и выше «клинически выраженная тревога / депрессия».

2.5. Методы статистической обработки результатов исследования

Данные, полученные в результате исследования, анализировались статистическими методами на персональном компьютере с процессором Pentium-4. Статистический анализ проводился с помощью программ, разработанных в пакете EXCEL, включающем библиотеку статистических функций. Анализ включал вычисление среднего арифметического (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки (m) и относительных значений, таких как частота и процент. Достоверность различий средних значений определяли с помощью t-критерия Стьюдента и рассчитывали вероятность ошибки (P). Различия считались значимыми, если значение P было менее 0,05. Статистическую обработку данных проводили в соответствии с рекомендациями по клиническим и лабораторным исследованиям.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было обследовано 70 больных с постковидной полинейропатией (ПКП), развившейся в результате коронавирусной инфекции. В контрольную группу вошли 40 пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН), страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, перенесших коронавирусную инфекцию.

Все получали консервативное (анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, витамины группы В, содержащие нуклеотиды препараты, противоотечные средства, физиотерапевтические процедуры) лечение. Поступившие в стационар больные отмечали выраженный болевой синдром, двигательные и чувствительные нарушения, ограничение объема движений в нижних конечностях. Заболевание было вызвано вирусом SARS-Cov-2, который в первую очередь поражает легочную ткань. Клинические проявления заболевания обусловлены патологическими изменениями в виде утолщения легочной ткани, выраженного отека, образования ателектазов, обширных кровоизлияний, повреждения эндотелия сосудов, приводящего к избыточному образованию гиалинового белка. Феномен цитокинового шторма, нарушение транспорта кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (гиалиновый блок), нарушения свертывающей и противосвертывающей систем крови играют существенную роль в патогенезе тяжелых случаев COVID-19. Данные, полученные от этих пациентов, подвергались статистической обработке с использованием различных методов, включая расчет среднего, стандартного отклонения, стандартной ошибки и относительных значений (частота, %). Статистические тесты, такие как критерий Стьюдента, также использовались для определения вероятности ошибки (P). Уровень значимости различий средних значений был установлен на уровне $P < 0,05$ в

соответствии с рекомендациями по статистической обработке клинико-лабораторных данных [1-4].

При COVID-19 коагулопатия является частым и серьезным осложнением, которое может привести к тромбозу крупных кровеносных сосудов и микроангиопатии. Это происходит из-за повреждения эндотелия сосудов. Высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) выше 200 единиц свидетельствует о возникновении цитокинового шторма. Повышенный уровень ферритина, который в норме колеблется в пределах 15-200 мкг/л в зависимости от возраста, пола и массы тела, указывает на гипоксемию. Уровни D-димера выше 243 нг/мл, что является нормальной концентрацией у здоровых взрослых, указывают на коагулопатию.

пост-COVID-синдром также может проявляться симптомами когнитивных нарушений, такими как затуманенность сознания, проблемы с памятью и трудности с концентрацией внимания. Другие зарегистрированные симптомы включают одышку, боль в груди и сердцебиение. До сих пор не совсем понятно, почему у одних людей развивается пост-COVID-синдром, а у других нет, или почему некоторые симптомы сохраняются в течение нескольких месяцев после первоначального заражения. Текущие исследования сосредоточены на выявлении потенциальных механизмов пост-COVID-синдрома и разработке эффективных методов лечения пострадавших.

У больных с СД прогрессирование клиники полинейропатии было связано с развитием стойкой гипергликемии, хронического воспаления, нарушений микроциркуляции, увеличенной экспрессией ACE в легких, гиперкоагуляцией.

Все больные обеих групп с полинейропатиями перенесли коронавирусную инфекцию тяжелой степени с обширным поражением в легких, находились длительно в реанимационных отделениях ковидных центров.

3.1. Факторы риска развития полинейропатий у больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

Мы провели изучение факторов риска и коморбидных заболеваний, которые могли способствовать развитию неврологических осложнений коронавирусной инфекции.

Как мы видим на табл. 3.1 представлены факторы риска развития полинейропатий после перенесенной коронавирусной инфекции в обеих группах с ПКП и ДПН. Стресс, связанный с заболеваемостью коронавирусной инфекцией, потеря близких, длительное нахождение в реанимации отмечался у 70% пациентов основной группы с ПКП и у 87,5% пациентов сравнительной группы с ДПН, был наиболее распространенным фактором риска в обеих группах. Избыточная масса тела отмечалась у 73% и 37,5% больных основной и сравнительной группы соответственно. Хотелось бы отметить, что у пациентов основной группы, такие вредные привычки как курение и потребление алкоголя (18%) встречались чаще, чем у лиц с в группе сравнения с ДПН (33% соответственно), что говорит о возможности коррекции некоторых модифицируемых факторов риска. В группе больных с СД с ДПН у 100% больных встречалась гиподинамия, в основной группе – у 80% больных с ПКП.

Табл.3.1.

Факторы риска развития неврологических осложнений в исследуемых группах.

Факторы риска	Основная ПКП		Сравнения ДПН	
	n=70	%	n=40	%
Стресс	49	70%	35	87,5%

ЦВЗ в анамнезе	58	83%	29	72,5%
Вредные привычки	42	60%	13	33%
гиподинамия	56	80	40	100
ожирение	51	73%	15	37,5%

Немаловажную роль в развитии полинейропатий играют коморбидные заболевания, которые также были изучены нами. Как видно из табл. 3.2 наиболее частыми фоновыми заболеваниями в обеих группах в наших наблюдениях были представлены гипертонической болезнью, которая была у большинства пациентов (100% в группе сравнения с ДПН и 80% в основной группе с ПКП). Атеросклероз наблюдался у всех пациентов в группе сравнения с СД, тогда как в основной группе – у 60% больных с ПКП. 65% больных группы сравнения с СД имели ишемическую болезнь сердца, тогда как в основной группе этот диагноз был сопутствующим у 33,3% больных с ПКП. Сахарный диабет встречался у 100% больных в сравнительной группе с ДПН. У 9 больных основной (13%) и 8 (20%) больных сравнительной группы наблюдались нарушения ритма сердца в виде постоянной или пароксизмальной формы фибрилляция предсердий.

Табл.3.1.

Коморбидные заболевания в исследуемых группах.

	Основная	Сравнения
Коморбидные заболевания	ПКП	ДПН

	n=70	%	n=40	%
Сахарный диабет	-	-	40	100%
Ишемическая болезнь сердца	23	33,3%	26	65
Атеросклероз	42	60%	40	100%
Гипертоническая болезнь	56	80%	40	100
Нарушения ритма сердца	9	13%	8	20%

3.2. Клинико-неврологические нарушения у больных полинейропатиями.

Дебют заболевания у больных, перенесших коронавирусную инфекцию в группе с ПКП отмечался в среднем через 2 недели после выздоровления. У 70% больных с СД признаки ДПН отмечались до заболевания коронавирусной инфекцией, прогрессирование произошло после заболевания. У 30% с СД симптомы проявились после заболевания коронавирусной инфекцией. В начале заболевания отмечались боли, чувство онемения, в дальнейшем с развитием слабости в конечностях с развитием дистального парапареза.

Основными жалобами больных основной группы с ПКП были жалобы на наступление слабость мышц (100%), периодические фасцикулярные подергивания и крампи (30%), боль в голени (100%), чувство онемения (70%), снижение чувствительности (43%). В группе больных с ДПН отмечались боль (95%), онемение (65%), покалывание (50%), ощущение «надетого носка» (50%). В обеих группах больных отмечалось нарушение двигательной активности. Из жалоб больных обеих групп, перенесших COVID-19, отмечались психоэмоциональные нарушения, признаки астенизации в виде слабости у 100% пациентов. У 23 (33%) пациентов основной группы и 8 (20%) больных группы сравнения жаловались на головную боль, головокружение - 35 больных основной

группы (50%) и 10 (25%) больных группы сравнения, нарушение ночного сна у 37 больных (53%) основной и 18 (45%) группы сравнения, излишнюю раздражительность и нервозность в поведении отмечали 44 больных (63%) основной и 23 (58%) группы сравнения, перенесших коронавирусную болезнь. Необходимо отметить, что все пациенты обеих групп исследования с ПКП и ДПН жаловались на снижение памяти и внимания.

При исследовании неврологического статуса больные в сознании, отмечалась астенизация нервной системы. Движения глазных яблок в полном объеме, реакция зрачков на свет (+), зрачки D=S. Лицо асимметрично, язык по средней линии. Нистагма нет, слух не изменен. Бульбарных, псевдобульбарных расстройств не выявлено. Речь сохранена, однако отмечаются когнитивные нарушения. Менингеальных знаков и патологических рефлексов нет. При исследовании двигательной сферы мышечный тонус низкий, фибрилляций и фасцикуляций нет, отмечаются диффузные гипотрофии мышц конечностей, тетрапарез до 1–2 баллов сила мышц в нижних конечностях, до 3 баллов - в верхних конечностях. При исследовании сухожильных рефлексов отмечалась гипо- и арефлексия в нижних конечностях.

Как видно из таблицы 3.1 у всех пациентов с ПКП и ДПН встречались такие симптомы как арефлексия, гипорефлексия, гипотонус, гипотрофия, двигательные нарушения. В группе больных с ДПН чувствительные нарушения отмечались у всех больных исследуемой группы, у больных с ПКП-80% обследованных. Болевой синдром отмечался у всех больных с ПКП, тогда как в группе больных с ДПН – у 95% больных, вегетативные нарушения ввиду длительного и тяжелого течения коронавирусной инфекции были выражены в обеих группах-93% и 100 % соответственно.

Таблица 3.1

Основные симптомы поражения исследуемых больных с полинейропатиями.

	Основная ПКП		Сравнения ДПН	
	n=70	%	n=40	%
Боль	70	100	38	95
Миофасциальный синдром	65	93,3	26	65
Парез мышц нижней конечности	70	100	36	9
гипестезия	56	80	40	100
Гипотония/атония	70	100	40	100
Гипорефлексия/арефлексия	70	100	40	100
Вегетативные нарушения	54	77	32	80
Фасцикулярные и фибриллярные подергивания	21	30	27	67,5
Снижение силы мышц (1-2 б)	70	100	40	100
ограничение объема движений	70	100	40	100

При исследовании чувствительной сферы отмечалась гипестезия по полиневритическому типу, по типу «носков» и «перчаток», в нижних конечностях. Точно оценить тесты координатора не представлялось возможным из-за тяжести состояния. В обеих группах у высокого процента больных (77% в основной группе с ПКП и 80% в группе сравнения с ДПН) отмечались вегето-трофические нарушения, такие как снижение пульсации периферических сосудов, похолодание конечностей, атрофия мышц ног, проблемы с потоотделением, повышенная сухость кожи и ломкость ногтей.

3.3. Оценка динамики болевого синдрома и качества жизни.

Исследование показало, что у пожилых людей с умеренной диабетической дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатией тревога тесно связана с болью. Было обнаружено, что выраженность тревоги имеет сильную положительную корреляцию с интенсивностью боли, которую испытывают пациенты.

Иными словами, все пациенты сообщали о болевых ощущениях, при этом большинство пациентов в обеих группах испытывали боль в нижней части спины или ногах. У пациентов с диабетической периферической нейропатией (ДПН) чаще отмечалась боль в пояснице с иррадиацией в ноги, тогда как у пациентов с постгерпетической невралгией (ПГН) чаще отмечалась боль только в ногах.

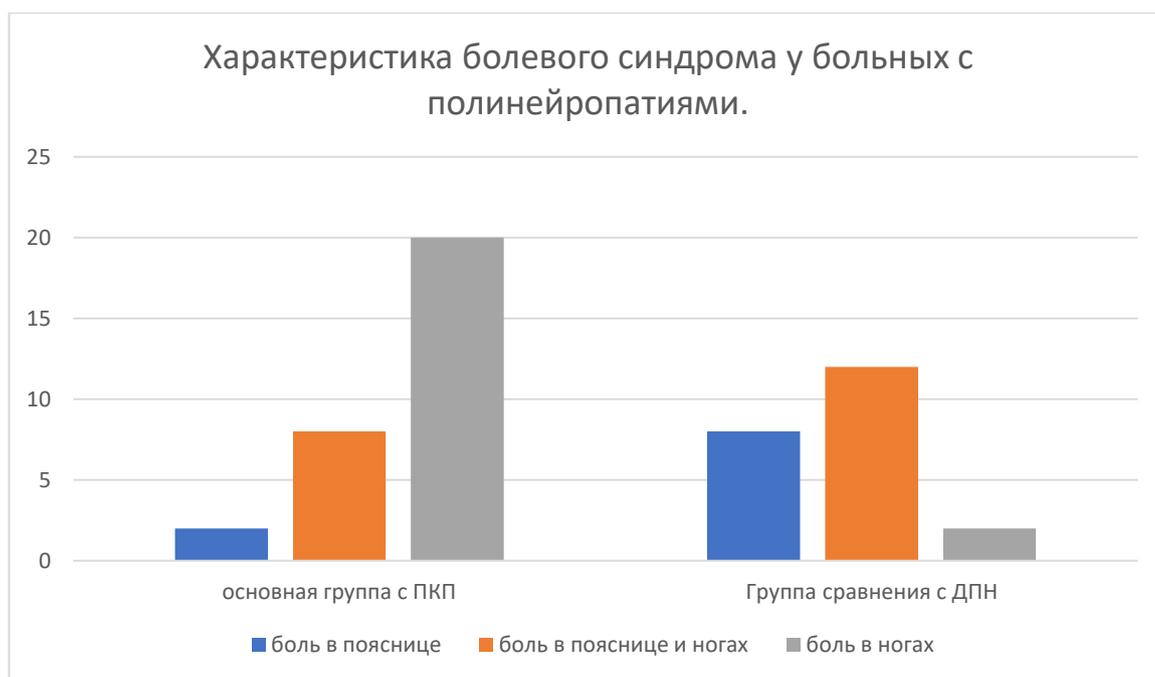


Рис. 3.2. Характеристика болевого синдрома

Все больные предъявляли жалобы на боль -нейропатическую в обеих исследуемых группах. Оценка выраженности болевых ощущений по шкале ВАШ составила в первой группе больных с ПКП $8,6 \pm 0,34$ баллов, во второй группе с ДПН $5,89 \pm 0,25$ баллов (рис. 3.2).



Рис. 3.3. Характеристика болевого синдрома по ВАШ.

В исследовании использовался опросник McGill для оценки боли в обеих группах пациентов. Результаты показали, что сенсорные дескрипторы были наиболее важными дескрипторами как для диабетической периферической нейропатии (ДПН), так и для полинейропатии после COVID (ПКП), при этом ДПН набрал 26,6 балла, а ПКП — 20,2 балла. Эмоциональные дескрипторы также преобладали: DPN набрал 21,5 балла, а PEP - 24,6 балла. Ранговый индекс боли был выше при ДПН на 44,3 балла по сравнению с ПКП на 31,5 балла. Количество сенсорных баллов более 17 указывает на то, что сенсорные нарушения играют значительную роль в формировании боли как при ДПН, так и при ПКП. Высокие оценки эмоциональных дескрипторов позволяют предположить, что инфекция COVID-19 может оказывать значительное эмоциональное и психологическое воздействие на пациентов.

Боль в ноге имела разный характер, иногда она была ноющей, иногда тянущей или иметь жгучий отрезок, иногда боль была приступообразной и стреляющей. Если боль усиливалась, то она становилась распирающей, колющей или режущей.

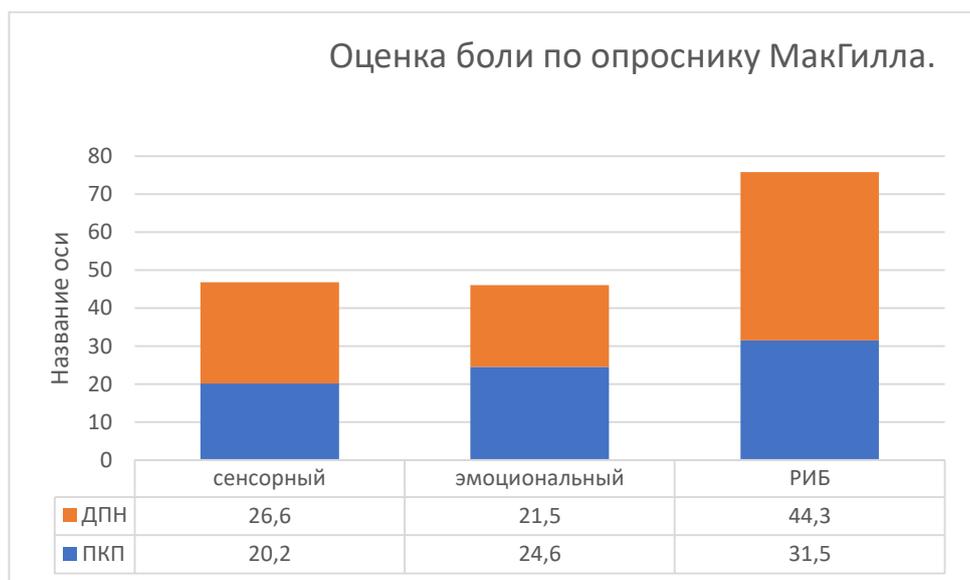


Рис. 3.4. Характеристика болевого синдрома по опроснику МакГилла.

Динамика выраженности нарушения качества жизни у больных согласно индексу Освестри.

Мы провели оценку качества жизни по шкале Освестри. Опросник Освестри — это инструмент, используемый для оценки инвалидности у пациентов с болью в спине. Он состоит из 10 разделов, каждый из которых содержит 6 утверждений, и пациента просят отметить утверждение, которое лучше всего описывает его текущее состояние. Каждому утверждению присваивается оценка от 0 (без ограничений) до 5 (максимальное ограничение), а общий балл рассчитывается путем суммирования баллов по всем 10 разделам. Минимальный балл равен 0, а максимальный — 50. Балл также может быть выражен в процентах, минимум 0% и максимум 100%. Если один из 10 разделов отсутствует, баллы, полученные из оставшихся 9 разделов, используются для расчета общего балла.

В ходе исследования установлено, что в основной группе пациентов средняя тяжесть функциональных нарушений по индексу Освестри составила 68,2%, а в группе сравнения - 50,4%. Пандемия COVID-19 привела к увеличению числа пациентов в критическом состоянии, которым требуется искусственная поддержка жизненно важных функций организма,

и эти пациенты относятся к группе высокого риска развития полинейропатии критических состояний, которая характеризуется мышечной слабостью и часто наблюдается у больных которые длительное время находятся в отделениях интенсивной терапии или на искусственной вентиляции легких. Пандемия также привела к росту страха, депрессии и беспокойства среди пациентов, что еще больше снизило качество их жизни. Исследование показало, что двигательный дефицит также негативно влияет на общее состояние здоровья пациентов.

3.4. Результаты экспериментально-психологических исследований.

Внимание исследователей сосредоточено на проблеме когнитивных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, поскольку они считаются значимым проявлением патологии сосудов головного мозга, в частности дисциркуляторной энцефалопатии. Это важно, поскольку когнитивные нарушения могут влиять на тяжесть состояния пациента, прогноз и тактику лечения. Исследование было направлено на оценку когнитивных функций у пациентов с полинейропатиями, которые ранее заразились COVID-19.

По данным нескольких исследований, тяжесть когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях может варьироваться от легких когнитивных нарушений до деменции. Эти клинические проявления соответствуют начальным проявлениям недостаточности кровоснабжения головного мозга. Исследователи использовали шкалу MMSE для оценки когнитивного статуса, как описано в предыдущей главе. Дополнительно для проверки и уточнения характера нарушений памяти и внимания использовали тест «10 слов» А. Р. Лурии.

При оценке результатов тестов MMSE была выявлена статистически достоверная разница между сравниваемыми группами. Выявленные нарушения высших мозговых функций носили нейродинамический и дизрегуляторный характер с преобладанием симптомов лобной дисфункции

в виде замедленности мнестико-интеллектуальной деятельности, расстройства процессов планирования и контроля.

В контрольной группе показатели умственного состояния по шкале MMSE выявило сумму баллов равной $29,8 \pm 0,1$, в группе сравнения у больных с ДПН $-23,3 \pm 0,3$, у всех больных основной группы ПКП сумма баллов по шкале MMSE равнялась $23 \pm 1,2$, что соответствует более выраженным когнитивным расстройствам. Необходимо отметить, что в группе сравнения у больных с ДПН когнитивные расстройства отмечались до заболевания COVID-19. Коронавирусная болезнь способствовала увеличению когнитивного дефицита, что соответствует данным других исследований [4].

В результате проведенного тестирования когнитивные нарушения различной степени выраженности были выявлены у 56 (83,3%) больных с полинейропатиями, из них легкие когнитивные нарушения диагностированы у 12 (17%), умеренные - у 42 (60%), деменция легкой степени выраженности - у 2 (3%) больных.

Таблица 3.2.

	контроль	Гр.срав. ДПН	Осн.группа с ПКП
MMSE	$29,8 \pm 0,1$	$23,3 \pm 0,3$	$23,0 \pm 0,2$
Тест Лурия			
Первое воспроизведе- ние	6,8	3,05	3,21
Отсроченное воспроизведе- ние	7,7	5,6	5,4
Максимальное кол-во слов	9,8	6,3	6,7

Анализ полученных результатов позволил выявить достоверное уменьшение объема оперативной памяти во всех сравниваемых группах ($p < 0,05$). Так, количество слов первого воспроизведения в группе контроля составило 6,8 слов, в группе сравнения с ДПН 3,6 слов, а в группе пациентов с ПКП - 5,4 слов. Отсроченное воспроизведение в группе контроля составило 7,7 слов, в группе сравнения с ДПН 5,6 слов, а в группе пациентов с ПКП - 5,4 слов.

Примечательно, что достоверной разницы в показателях кратковременной и долговременной памяти при сравнении больных с полинейропатиями в основной и контрольной группах не выявлено. Однако следует отметить, что помимо снижения кратковременной памяти у пациентов с полинейропатиями также отмечалось снижение долговременной памяти (в частности, отсроченной памяти), а также снижение способности к целенаправленной, долговременной деятельности. срок работы.

Одним из наиболее часто встречающихся синдромов при коронавирусной инфекции является астенический синдром, который сильно влияет на качество жизни. У всех больных, перенесших коронавирусную инфекцию отмечали пониженный фон настроения, появлялась слезливость, сон становился тревожным, с частыми пробуждениями.

На фоне значительного ухудшения общего самочувствия отмечались повышенная утомляемость, снижение настроение, страх смерти и приступы нехватки воздуха. Для оценки астенического синдрома пациентов мы использовали специальную Госпитальную Шкалу Тревоги и Депрессии (HADS).

контроль

ПКП

ДПН

Анкета HADS (оценка уровня тревоги)	6,50 ± 1,38	9,02 ± 1,32	8,79 ± 1,17
Анкета HADS (оценка уровня депрессии)	3,83 ± 0,75	9,35 ± 2,06	8,03 ± 1,62

Таблица 3.3.

По результатам, полученным в ходе оценки уровня тревоги в основной группе больных с ПКП составил $9,02 \pm 1,32$, что соответствует «субклинически» выраженной тревоге, тогда как в группе сравнения составило $8,79 \pm 1,17$ баллов. При исследовании уровня депрессии $9,35 \pm 2,06$ баллов отмечалось у больных с ПКП, и в группе сравнения с ДПН $8,03 \pm 1,62$, что также соответствует «субклинически» выраженной депрессии, что конечно связано с двигательными нарушениями и определялось также тяжелым течением коронавирусной инфекции.

3.5. Данные ЭНМГ исследования у больных с полинейропатиями.

ЭНМГ исследование нижних конечностей включало нейрографию моторных и сенсорных волокон большеберцового, малоберцового и икроножного нервов с двух сторон. Одним из наиболее ранних признаков аксонального поражения икроножного нерва с последующим снижением скорости распространения возбуждения (СРВ) по мере прогрессирования заболевания. При демиелинизации отмечаются снижение СРВ, блоки проведения или выпадения F-волн. Во всех нами рассмотренных в основной группе случаях отмечалась COVID-19 ассоциированная аксонально-демиелинизирующая полинейропатия с поражением моторно-сенсорных волокон. Необходимо отметить что на ПНС при коронавирусной инфекции влияли гипоксемия, метаболические и электролитные нарушения, прием

глюкокортикостероидов, нарушения микроциркуляции в виде синдрома сосудистой эндотелиальной дисфункции с гиперкоагуляцией, а также аутоиммунный генез поражения.

В ходе исследования установлено, что изменения скоростных показателей присутствовали у большинства пациентов с ПКП и ДПН. В частности, у 51% пациентов с ПКП и у 39% пациентов с ДПН были изменения скоростных параметров. У больных ДПН при стимуляционной миографии у 59 % пациентов была нормальная скорость проведения импульса по малоберцовому и большеберцовому нервам, у 66 % — снижение скорости проведения импульса ниже 40 м/с, у 37 % — менее 36 м/с. Кроме того, у 40% больных отмечалось снижение ВСП одновременно по двум нервам. Наиболее часто поражался большеберцовый нерв, при этом у 69% пациентов отмечалось снижение ВСП.

Таблица 3.4.

Данные ЭНМГ исследования.

Показатели	Исследуемый нерв	Полинейропатии	
		ДПН	ПКП
Ад(мВ)	Малоберцовый	3,34±0,81*	0,72±0,28**
	Большеберцовый	4,28±0,79*	1,29±0,51**
Апр (мВ)	Малоберцовый	2,99±0,48*	0,81±0,28**
	Большеберцовый	4,57±0,93*	0,43±0,17**
СРВ	Малоберцовый	37,2±3,9*	46,1±4,2*
	Большеберцовый	39,1±1,1*	42,6±2,1*

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,05$ от контроля;

Ад - амплитуда М - ответа в дистальной точке;

Апр — амплитуда М - ответа в проксимальной точке;

ЭНМГ: выраженное аксонально-демиелинизирующее поражение моторно-сенсорных волокон НК, выраженное аксонально-демиелинизирующее поражение моторно-сенсорных волокон нервов ВК по типу ПНП.

ЭНМГ-признаки генерализованного симметричного первично аксонального поражения периферических моторных нервов рук и в большей степени ног в дистальном и проксимальном отделах по полиневритическому типу с адекватными по амплитуде и СРВ по сенсорным нервам рук.

СПИ двигательных (дистальные)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus S (Стопа)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus S (Наружный
надмыщелок б/берцовой кости)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus S (Подколенная ямка)

Нерв	Ток, мА	Расст., см	СПИ, м/с	лат., мс	лат. рез., мс	Ампл., мВ	длт., мс	Площ., мВ*мс	Фазы
Peroneus S			ср.11,68						
Стопа	70	6		34,08	29,59	0,42	15,4	17,54	1
Наружный надмыщелок б/берцовой кости	75	37	13,36	10,88		0,15	5	0,78	0
Подколенная ямка	89	44	10	17,88		1,73	4,35	2,11	1

СПИ двигательных (дистальные)

5 мВ/дел 5 мс/дел

5 мВ/дел 5 мс/дел

5 мВ/дел 5 мс/дел

Peroneus D (Стопа)

Peroneus D (Наружный
надмыщелок б/берцовой кости)

Peroneus D (Подколенная ямка)

Нерв	Ток, мА	Расст., см	СПИ, м/с	лат., мс	лат. рез., мс	Ампл., мВ	длт., мс	Площ., мВ*мс	Фазы
Peroneus D			ср.20,99						
Стопа	34	6		7,62	5,99	4,18	6	10,44	2
Наружный надмыщелок б/берцовой кости	53	35	36,8	15,5		0,77	4,75	3,53	1
Подколенная ямка	60	42	5,19	2		0,94	5	2,74	0

Общее заключение:

При проведении стимуляционной ЭНМГ параметры М ответа снижена слева по малоберцовому нерву. СПИ и амплитуда снижена резидуальная латентность резко повышен. Справа параметры МБН в пределах нормы. Таким образом слева отмечается демиелинизауионный процесс с начальной аксонопатии(процесс более выражен дистально)

СПИ двигательных (дистальные)5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus S (Стопа)5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus S (Наружный
надмыщелок б/берцовой кости)5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus S (Подколенная ямка)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Tibialis S (Внутренняя лодыжка)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Tibialis S (Поколенная ямка)

Нерв	Ток, мА	Расст., см	СПИ, м/с	лат., мс	лат. рез., мс	Ампл., мВ	длт., мс	Площ., мВ*мс	Фазы
Peroneus S			ср.41,25						
Стопа	42	6		7,25	5,98	7,77	8,62	23,56	2
Наружный надмыщелок б/берцовой кости	55	36	47,1	13,62		7,82	9,62	24,1	2
Подколенная ямка	78	44	35,4	15,88		7,6	9,88	26,37	2
Tibialis S			ср.17,61						
Внутренняя лодыжка	79	6		36,72	33,31	0,29	13,22	14,15	1
Поколенная ямка	79	46	17,61	14		2,61	8,62	8,24	2

Общее заключение: При проведении стимуляционной ЭНМГ по МБН слева параметры в пределах нормы. По ББН слева снижение СПИ и Амплитуды (более выражен дистально). Таким образом имеет место быть невральное поражение данного нерва с демиелинизирующим повреждением. Данное заключение не является диагнозом сочетать с клиникой.

СПИ двигательных (дистальные)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Tibialis (Внутренняя лодыжка)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Tibialis (Поколенная ямка)

Нерв	Ток, мА	Расст., см	СПИ, м/с	лат., мс	лат. рез., мс	Ампл., мВ	длт., мс	Площ., мВ*мс	Фазы
Tibialis			ср.32,98						
Внутренняя лодыжка	74	8		5,62	3,19	1,71	5,5	3,46	2
Поколенная ямка	81	48	32,98	17,75		1,26	5	3,01	1

СПИ двигательных (дистальные)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus S (Стопа)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus S (Наружный надмышцелок б/берцовой кости)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus S (Подколенная ямка)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus D (Стопа)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus D (Наружный надмышцелок б/берцовой кости)

5 мВ/дел 5 мс/дел
Peroneus D (Подколенная ямка)

Нерв	Ток, мА	Расст., см	СПИ, м/с	лат., мс	лат. рез., мс	Ампл., мВ	длт., мс	Площ., мВ*мс	Фазы
Peroneus S			ср.9,16						
Стопа	88	6		2	2,94	0,66	5	3,47	0
Наружный надмыщелок б/берцовой кости	88	38	12,14	28,35		0,81	8,95	12,53	1
Подколенная ямка	88	45	6,17	17		0,44	6	2,68	1
Peroneus D			ср.16,55						
Стопа	86	7		3,75	0,56	0,41	8,5	3,62	1
Наружный надмыщелок б/берцовой кости	86	38	21,94	17,88		0,59	15,62	8,56	1
Подколенная ямка	86	44	11,15	12,5		0,7	12,62	5,63	1

Общее заключение: При проведении стимуляционной Энмг

- 1. Параметры М ответа по МБН справа снижена . Наблюдается снижение СПИ и амплитуды и резкое увеличение резедуальной латентности. Процесс более выражен по дистальному частью.**
- 2. Параметры м ответа по МБН справа снижен(слева более выражен) Наблюдается снижение СПИ и амплитуды и увеличение резедуальной латентности.**
- 3. Параметры М ответа по ББН справа незначительное снижение параметров М ответа.**

Таким образом имеет место быть невральное аксоно-демиелинизирующий процесс по всем исследуемом нервам.

Выводы к III главе

Было обследовано 70 больных с постковидной полинейропатией (ПКП), развившейся в результате коронавирусной инфекции. В контрольную группу вошли 40 пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН), страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, перенесших коронавирусную инфекцию.

Все получали консервативное (анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, витамины группы В, противоотечные средства, физиотерапевтические процедуры) лечение. У всех пациентов при поступлении в стационар был выраженный болевой синдром, двигательные и чувствительные нарушения и ограничение объёма движения в нижних конечностях. У больных в периоде пандемии преобладали страх, депрессия, тревожность, что также снижало их качество жизни. В нашем исследовании это двигательный дефицит, который также отрицательно сказывался на общем состоянии больных. Выраженность нарушений функциональной активности пациентов по индексу Освестри в среднем составляла 68,2 % в основной группе и 50,4% в сравнительной.

Заключение.

Для достижения цели исследования было обследовано 70 больных с постковидной полинейропатией (ПКП), развившейся в результате коронавирусной инфекции. В контрольную группу вошли 40 пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН), страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, перенесших коронавирусную инфекцию.

Все получали консервативное (анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, витамины группы В, содержащие нуклеотиды препараты, противоотечные средства, физиотерапевтические процедуры) лечение. У всех пациентов при поступлении в стационар был выраженный болевой синдром, двигательные и чувствительные нарушения и ограничение объема движения в нижних конечностях.

Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, в первую очередь поражает легкие и характеризуется патологоанатомическими изменениями, включающими утолщение легочной ткани, выраженный отек, образование ателектазов, обширные кровоизлияния, повреждение эндотелия сосудов с избыточным образованием гиалинового белка. Тяжелое течение COVID-19 связано с цитокиновым штормом, нарушением транспорта кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (гиалиновый блок), нарушением свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Согласно распределению по полу среди 110 обследованных установлено преобладание женщин над мужчинами 62 (56%) против 48 (44%) соответственно. В группе сравнения мужчин было 18 (45%), а женщин 22 (55%). В основной группе лиц женского пола было 37 (53%), мужчин 33 (47%).

В исследование были включены участники как основной, так и контрольной групп в возрасте от 40 до 70 лет. Большинство участников обеих групп были в трудоспособном возрасте, от 50 до 60 лет, что составило 75% от общего числа.

Пациенты в исследуемых группах предоставили подробную информацию о своем заболевании COVID-19, которое может усугубить течение хронических состояний, таких как диабет, гипертония, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, которые поражают эндотелий сосудов. Диагноз COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР-тестирования мазков из носа и зева, а также определения уровня иммуноглобулинов М и G методом иммуноферментного анализа. Поражение легких оценивали с помощью компьютерной томографии, а для оценки гомеостаза выполняли анализы крови и мочи. Также выполнялись другие инструментальные исследования, такие как электрокардиография, УЗИ сердца и сосудов, рентгеновская компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга.

При объективном обследовании тщательно оценивали неврологический статус пациентов по стандартным методикам. Основное внимание уделялось оценке двигательных и сенсорных функций, что включало измерение объема активных и пассивных движений, исследование мышечной силы и тонуса, определение характеристик болевых ощущений.

Жалобы, данные анамнеза и результаты исследований заносились в карту исследования больного.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и Опросник боли Макгилла, также известный как Индекс боли Макгилла, использовалась для оценки интенсивности болевого синдрома. Для оценки качества жизни использовалась специализированную шкалу Освестри.

Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованиями, проводились нейрофизиологическое. Нейрофизиологическое исследование включало проведение электронейромиографии. С целью нейропсихологических исследований проводили краткое обследование когнитивной функции (Mini-Mental State Examination). Внимание и память изучали с помощью методики А.Р. Лурия (1975) запоминания 10 слов.

Для выявления депрессии и тревоги использовали шкалу HADS.

У больных с СД прогрессирование клиники полинейропатии было связано с развитием стойкой гипергликемии, хронического воспаления, нарушений микроциркуляции, увеличенной экспрессией ACE в легких, гиперкоагуляцией.

Все больные обеих групп с полинейропатиями перенесли коронавирусную инфекцию тяжелой степени с обширным поражением в легких, находились длительно в реанимационных отделениях ковидных центров.

Мы провели изучение факторов риска и коморбидных заболеваний, которые могли способствовать развитию неврологических осложнений коронавирусной инфекции.

Стресс, связанный с заболеваемостью коронавирусной инфекцией, потеря близких, длительное нахождение в реанимации отмечался у 70% пациентов основной группы с ПКП и у 87,5% пациентов сравнительной группы с ДПН, был наиболее распространенным фактором риска в обеих группах. Избыточная масса тела отмечалась у 73% и 37,5% больных основной и сравнительной группы соответственно. Хотелось бы отметить, что у пациентов основной группы, такие вредные привычки как курение и потребление алкоголя (18%) встречались чаще, чем у лиц с в группе сравнения с ДПН (33% соответственно), что говорит о возможности коррекции некоторых модифицируемых факторов риска. В группе больных с СД с ДПН у 100% больных встречалась гиподинамия, в основной группе – у 80% больных с ПКП.

Наиболее частыми фоновыми заболеваниями в обеих группах в наших наблюдениях были представлены гипертонической болезнью, которая была у большинства пациентов (100% в группе сравнения с ДПН и 80% в основной группе с ПКП). Атеросклероз наблюдался у всех пациентов в группе

сравнения с СД, тогда как в основной группе – у 60% больных с ПКП. 65% больных группы сравнения с СД имели ишемическую болезнь сердца, тогда как в основной группе этот диагноз был сопутствующим у 33,3% больных с ПКП. Сахарный диабет встречался у 100% больных в сравнительной группе с ДПН. У 9 больных основной (13%) и 8 (20%) больных сравнительной группы наблюдались нарушения ритма сердца в виде постоянной или пароксизмальной формы фибрилляция предсердий.

Дебют заболевания у больных, перенесших коронавирусную инфекцию в группе с ПКП отмечался в среднем через 2 недели после выздоровления. У 70% больных с СД признаки ДПН отмечались до заболевания коронавирусной инфекцией, прогрессирование произошло после заболевания. У 30% с СД симптомы проявились после заболевания коронавирусной инфекцией. В начале заболевания отмечались боли, чувство онемения, в дальнейшем с развитием слабости в конечностях с развитием дистального парапареза.

Основными жалобами больных основной группы с ПКП были жалобы на наступление слабость мышц (100%), периодические фасцикулярные подергивания и крампи (30%), боль в голени (100%), чувство онемения (70%), снижение чувствительности (43%). В группе больных с ДПН отмечались боль (95%), онемение (65%), покалывание (50%), ощущение «надетого носка» (50%). В обеих группах больных отмечалось нарушение двигательной активности. Из жалоб больных обеих групп, перенесших COVID-19, отмечались психоэмоциональные нарушения, признаки астенизации в виде слабости у 100% пациентов. У 23 (33%) пациентов основной группы и 8 (20%) больных группы сравнения жаловались на головную боль, головокружение - 35 больных основной группы (50%) и 10 (25%) больных группы сравнения, нарушение ночного сна у 37 больных (53%) основной и 18 (45%) группы сравнения, излишнюю раздражительность и нервозность в поведении отмечали 44 больных (63%) основной и 23 (58%) группы сравнения, перенесших каронавирусную болезнь. Необходимо

отметить, что все пациенты обеих групп исследования с ПКП и ДПН жаловались на снижение памяти и внимания.

При исследовании неврологического статуса больные в сознании, отмечалась астенизация нервной системы. Движения глазных яблок в полном объеме, реакция зрачков на свет (+), зрачки D=S. Лицо асимметрично, язык по средней линии. Нистагма нет, слух не изменен. Бульбарных, псевдобульбарных расстройств не выявлено. Речь сохранена, однако отмечаются когнитивные нарушения. Менингеальных знаков и патологических рефлексов нет. При исследовании двигательной сферы мышечный тонус низкий, фибрилляций и фасцикуляций нет, отмечаются диффузные гипотрофии мышц конечностей, тетрапарез до 1–2 баллов сила мышц в нижних конечностях, до 3 баллов - в верхних конечностях. При исследовании сухожильных рефлексов отмечалась гипо- и арефлексия в нижних конечностях.

В группе больных с ДПН чувствительные нарушения отмечались у всех больных исследуемой группы, у больных с ПКП-80% обследованных. Болевой синдром отмечался у всех больных с ПКП, тогда как в группе больных с ДПН – у 95% больных, вегетативные нарушения ввиду длительного и тяжелого течения кароновиральной инфекции были выражены в обеих группах-93% и 100 % соответственно.

При исследовании чувствительной сферы отмечалась гипестезия по полиневритическому типу, по типу «носков» и «перчаток», в нижних конечностях. Координаторные пробы адекватно оценить не представляется возможным из-за тяжести состояния.

Точно оценить тесты координатора не представлялось возможным из-за тяжести состояния. В обеих группах у высокого процента больных (77% в основной группе с ПКП и 80% в группе сравнения с ДПН) отмечались вегетотрофические нарушения, такие как снижение пульсации периферических

сосудов, похолодание конечностей, атрофия мышц ног, проблемы с потоотделением, повышенная сухость кожи и ломкость ногтей.

Иными словами, все пациенты сообщали о болевых ощущениях, при этом большинство пациентов в обеих группах испытывали боль в нижней части спины или ногах. У пациентов с диабетической периферической нейропатией (ДПН) чаще отмечалась боль в пояснице с иррадиацией в ноги, тогда как у пациентов с постгерпетической невралгией (ПГН) чаще отмечалась боль только в ногах.

Все больные предъявляли жалобы на боль нейропатическую в обеих исследуемых группах. Оценка выраженности болевых ощущений по шкале ВАШ составила в первой группе больных с ПКП $8,6 \pm 0,34$ баллов, во второй группе с ДПН $5,89 \pm 0,25$ баллов.

В исследовании использовался опросник McGill для оценки боли в обеих группах пациентов. Результаты показали, что сенсорные дескрипторы были наиболее важными дескрипторами как для диабетической периферической нейропатии (ДПН), так и для полинейропатии после COVID (ПКП), при этом ДПН набрал 26,6 балла, а ПКП — 20,2 балла. Эмоциональные дескрипторы также преобладали: DPN набрал 21,5 балла, а PEP - 24,6 балла. Ранговый индекс боли был выше при ДПН на 44,3 балла по сравнению с ПКП на 31,5 балла. Количество сенсорных баллов более 17 указывает на то, что сенсорные нарушения играют значительную роль в формировании боли как при ДПН, так и при ПКП. Высокие оценки эмоциональных дескрипторов позволяют предположить, что инфекция COVID-19 может оказывать значительное эмоциональное и психологическое воздействие на пациентов.

Мы провели оценку качества жизни по шкале Освестри. Опросник Освестри состоит из 10 разделов, содержащих по 6 утверждений.

Выраженность нарушений функциональной активности пациентов по индексу Освестри в среднем составляла 68,2 % в основной группе и 50,4% в сравнительной. Пандемия COVID-19 привела к увеличению числа пациентов в критическом состоянии, которым требуется искусственная поддержка

жизненно важных функций организма, и эти пациенты относятся к группе высокого риска развития полинейропатии критических состояний, которая характеризуется мышечной слабостью и часто наблюдается у больных которые длительное время находятся в отделениях интенсивной терапии или на искусственной вентиляции легких. Пандемия также привела к росту страха, депрессии и беспокойства среди пациентов, что еще больше снизило качество их жизни. Исследование показало, что двигательный дефицит также негативно влияет на общее состояние здоровья пациентов.

У больных в периоде пандемии превалировали страх, депрессия, тревожность, что также снижало их качество жизни. В нашем исследовании это двигательный дефицит, который также отрицательно сказывался на общем состоянии больных.

В ходе выполнения работы нами проводилась оценка когнитивных функций у пациентов с полиневропатиями, перенесших кароновирусную инфекцию.

Результаты теста MMSE показали значительную разницу между сравниваемыми группами. Наблюдаемые нарушения высших мозговых функций характеризовались нейродинамическими и дисрегуляторными чертами, при этом преобладающим симптомом была лобная дисфункция, проявляющаяся замедлением мнестико-интеллектуальной деятельности, нарушением процессов планирования и контроля.

В контрольной группе показатели умственного состояния по шкале MMSE выявило сумму баллов равной $29,8 \pm 0,1$, в группе сравнения у больных с ДПН $-23,3 \pm 0,3$, у всех больных основной группы ПКП сумма баллов по `шкале MMSE равнялась $23 \pm 1,2$, что соответствует более выраженным когнитивным расстройствам. Необходимо отметить, что в группе сравнения у больных с ДПН когнитивные расстройства отмечались до заболевания COVID-19. Коронавирусная болезнь способствовала увеличению когнитивного дефицита, что соответствует данным других исследований [4].

По данным тестирования когнитивные нарушения выявлены у 56 из 67 пациентов с полинейропатиями, что составляет 83,3% от исследуемой группы. Среди них у 12 (17%) пациентов были легкие когнитивные нарушения, у 42 (60%) - умеренные когнитивные нарушения, у 2 (3%) - легкая деменция.

Анализ полученных результатов позволил выявить достоверное уменьшение объема оперативной памяти во всех сравниваемых группах ($p < 0,05$). Так, количество слов первого воспроизведения в группе контроля составило 6,8 слов, в группе сравнения с ДПН 3,6 слов, а в группе пациентов с ПКП - 5,4 слов. Отсроченное воспроизведение в группе контроля составило 7,7 слов, в группе сравнения с ДПН 5,6 слов, а в группе пациентов с ПКП - 5,4 слов.

На фоне значительного ухудшения общего самочувствия отмечались повышенная утомляемость, снижение настроения, страх смерти и приступы нехватки воздуха. Для оценки астенического синдрома пациентов мы использовали специальную Госпитальную Шкалу Тревоги и Депрессии (HADS).

По результатам, полученным в ходе оценки уровня тревоги в основной группе больных с ПКП составил $9,02 \pm 1,32$, что соответствует «субклинически» выраженной тревоге, тогда как в группе сравнения составило $8,79 \pm 1,17$ баллов. При исследовании уровня депрессии $9,35 \pm 2,06$ баллов отмечалось у больных с ПКП, и в группе сравнения с ДПН $8,03 \pm 1,62$, что также соответствует «субклинически» выраженной депрессии, что конечно связано с двигательными нарушениями и определялось также тяжелым течением коронавирусной инфекции.

В ходе исследования установлено, что изменения скоростных показателей присутствовали у большинства пациентов с ПКП и ДПН. В частности, у 51% пациентов с ПКП и у 39% пациентов с ДПН были изменения скоростных параметров. У больных ДПН при стимуляционной миографии у 59 % пациентов была нормальная скорость проведения импульса по малоберцовому и большеберцовому нервам, у 66 % — снижение скорости

проведения импульса ниже 40 м/с, у 37 % — менее 36 м/с. Кроме того, у 40% больных отмечалось снижение ВСП одновременно по двум нервам. Наиболее часто поражался большеберцовый нерв, при этом у 69% пациентов отмечалось снижение ВСП.

ВЫВОДЫ:

1. При клинико-неврологическом обследовании больных с полинейропатией коронавирусной этиологии отмечались арефлексия, гипорефлексия, гипотонус, гипотрофия и двигательные нарушения различной выраженности, связанные с течением ковида.
2. Все больные отмечали нейропатическую боль, более выраженную по шкале ВАШ в группе больных с ПКП $8,6 \pm 0,34$ баллов, при этом в обеих группах отмечались высокие показатели эмоциональных дескрипторов, подтверждающих эмоционально-психологическую нагрузку, оказывающую на больных коронавирусной инфекцией.
3. В результате проведенного тестирования когнитивные нарушения различной степени выраженности были выявлены у 83,3% больных с полиневропатиями. Выраженность нарушений функциональной активности пациентов по индексу Освестри превалировала в группе-68,2 % с постковидной полинейропатией .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Полученные данные о ранней диагностике неврологических осложнений коронавирусной инфекции позволят своевременно диагностировать и проводить профилактику инвалидизации.
2. Проведение электронейромиографии позволит правильно провести дифференциальную диагностику полиневритических поражений при коронавирусной инфекции.
3. Правильная тактика ведения больных , перенесших критическое состояние при коронавирусной инфекции и борьба с депрессией и когнитивными нарушениями предупредит развитие «долгого ковида».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120:6:7-16. Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, Voznyuk IA, Lashch NYu, Sivertseva SA, Spirin NN, Shamalov NA. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020;120(6):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>
2. Ридер Ф.К., Лебедева А.В., Мкртчян В.Р., Гехт А.Б. Эпилепсия и COVID-19: ведение больных и оптимизация противосудорожной терапии в условиях пандемии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120:10:100-107. Rider FK, Lebedeva AV, Mkrtchyan VR, Guekht AB. Epilepsy and COVID-19: patient management and optimization of antiepileptic therapy during pandemic. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020;120(10):100-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101100>
3. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Левин О.С., Хатькова С.Е., Хасанова Д.Р., Янишевский С.Н., Даминов В.Д., Васенина Е.Е., Гуркина М.В. Актуальные вопросы реабилитации пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Резолюция совета экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120:8-2:81-87. Ivanova GE, Melnikova EV, Levin OS, Khatkova SE, Khasanova DR, Yanishevsky SN, Daminov VD, Vasenina EE, Gurkina MV. Current issues in the Rehabilitation of stroke patients against the background of a new coronavirus infection (COVID-19). Resolution of the council of experts. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020;120(8-2):81-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008281>
4. Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной

- инфекцией SARS-COV-2 (COVID-19). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120:12:109-117. Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnicova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-COV-2 coronavirus infection (COVID-19). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120(12):109-117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
5. Keller E, Brandi G, Winklhofer S, Imbach LL, Kirschenbaum D, Frontzek K, La Steiger P, Dietler S, Haeblerlin M, Willms J, Porta F, Waeckerlin A, Huber M, Abela IA, Lutterotti A, Stippich C, Globas C, Varga Z, Jelcic I. Large and Small Cerebral Vessel Involvement in Severe COVID-19: Detailed Clinical Workup of a Case Series. Stroke. 2020;51(12):3719-3722. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031224>
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, Afia FE, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez Lavigne CP, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis AC, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(8): 2251-2261.
7. Nouchi A, Chastang J, Miyara M, Lejeune J, Soares A, Ibanez G. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;10:1-7. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04056-7>
8. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10(9):1103-1104. <https://doi.org/10.1002/alr.22593>
9. Printza A, Constantinidis J. The role of self-reported smell and taste disorders in suspected COVID-19. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020; 277(9):2625-2630. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06069-6>

10. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1621-1631. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>
11. Hopkins C, Alanin MC, Harries P, Whitcroft K, Qureishi A, Anari S, et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic — BRS Consensus Guidelines. *Clin Otolaryngol.* 2021;46(1):16-22. <https://doi.org/10.1111/coa.13636>
12. Пирадов М.А. Синдром Гийена—Барре. М.: Интермедика; 2003. Piradov MA. Guillain-Barré syndrome. M.: Intermedika; 2003. (In Russ.).
13. Leonhard SE. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-683.
14. Finsterer J, Scorza FA, Fiorini AC. SARS-CoV-2-associated Guillain- Barré syndrome in 62 patients. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):10-12. <https://doi.org/10.1111/ene.14544>
15. Manganotti P, Bellavita G, D'Acunto L, Tommasini V, Fabris M, Sartori A, Bonzi L, Buoite Stella A, Pesavento V. Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series. *J Med Virol.* 2021;93(2): 766-774. <https://doi.org/10.1002/jmv.26289>
16. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H, Shoenfeld Y. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102597. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>
17. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25:731-735. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01145-6>
18. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, Narayanaswami P. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020;62(4):485-491. <https://doi.org/10.1002/mus.27024>

19. Espíndola OM, Brandão CO, Gomes YCP, Siqueira M, Soares CN, Lima MAS. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis.* 2021;102:155-162. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.044>
20. Давидов Н.Р., Виноградов О.И., Гороховатский Ю.И., Кузнецов А.Н. Полиневропатия критических состояний: причины, диагностика, подходы к лечению и профилактике. *Неврологический журнал.* 2016;21(1):48-55. Davidov NR, Vinogradov OI, Gorokhovatsky YuI, Kuznetsov AN. Polyneuropathy of Critical Conditions: Causes, Diagnosis, Management and Preventive Approaches. *Neurological Journal.* 2016;21(1):48-55. (In Russ.).
21. McClafferty B, Umer I, Fye G, Kepko D, Kalayanamitra R, Shahid Z, Ramgobin D, Cai A, Groff A, Bhandari A, Aggarwal CS, Patel R, Bhatt D, Polimera H, Sahu N, Vunnam R, Golamari R, Kumar A, Jain R. Approach to critical illness myopathy and polyneuropathy in the older SARS-CoV-2 patients. *J Clin Neurosci.* 2020;79:241-245. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.058>
22. Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, Rocco A, Steinbrenner M, Angermair S, Treskatsch S, Zickler D, Eckardt K-U, Dersch R, Hosp J, Audebert HJ, Endres M, Ploner JC, Prüß H. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93:415-419. Available online 24 December 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>
23. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство; 2016:486. Levin OS. Polyneuropathy. Manual for doctors. М.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016:486. (In Russ.).
24. Patel K, Horak H, Tiryaki E. Diabetic neuropathies. *Muscle Nerve.* 2021; 63(1):22-30. <https://doi.org/10.1002/mus.27014>
25. Azmi S, Alam U, Burgess J, Malik RA. State-of-the-art pharmacotherapy for diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(1):55-68. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1812578>

26. Yang Y, Zhong W, Tian Y, Xie C, Fu X, Zhou H. The effect of diabetes on mortality of COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e20913. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020913>
27. Odriozola A, Ortega L, Martinez L, Odriozola S, Torrens A, Corroleu D, Martínez S, Ponce M, Meije Y, Presas M, Duarte A, Odriozola MB, Malik RA. Widespread sensory neuropathy in diabetic patients hospitalized with severe COVID-19 infection. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;172:108631. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108631> S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*, 2021, vol. 121, no. 5 143 *Обзоры Reviews*
28. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-1515.
29. Chen D, Zhou H, Yang Y, Chunguang YZ, Jaly X The adverse effects of novel coronavirus on diabetic foot patients: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):e22758. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022758>
30. Jaly I, Iyengar K, Bahl S, Hughes T, Vaishy R. Redefining diabetic foot disease management service during COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):833-838. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.023>
31. Чухловина М.Л., Чухловин А.А. Особенности диагностики и лечения диабетической полиневропатии у пациентов старших возрастных групп. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119:6:42-46. Chukhlovina ML, Chukhlovin A.A. Clinical manifestations and treatment of diabetic polyneuropathy in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(6):42-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190642>
32. Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б., Чугунов А.В., Ханмурзаева Н.Б. Применение карницептина у пациентов с диабетической полиневропатией. *Consilium Medicum*. 2017;2:136-140. Kamchatnov PR, Kabanov AA, Khanmurzaeva SB, Chugunov AV, Khanmurzaeva NB. The use of

carnitine in patients with diabetic polyneuropathy. *Consilium Medicum*. 2017;2:136-140. (In Russ.).

33. Шавловская О.А. Использование витаминов группы В в комплексной терапии болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117:9:118-123. Savlovskaya OA. Neurotropic effect of B vitamins in the complex treatment of pain syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(9):118-123. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791118-123>

34. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, Holford P, Thornton CA, Whitaker IS. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients*. 2020;12(9):2550. <https://doi.org/10.3390/nu12092550>

35. Tan CH, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BP, Teh YE, Thien SY, Wong HM, Paul Jie Wen Tern PJ, Manju Chandran M, Chay JWM, Nagarajan C, Sultana R, Low JGH, Ng HJ. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020;(1):79-80:111017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>

36. Wee AKH. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus — Is vitamin B12 deficiency an accomplice? *Med Hypotheses*. 2021; 146(1):110374. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110374>

37. Islam MT, Quispe C, Martorell M, Anca Oana Docea AO, Salehi B, Calina D, Reiner Z, Sharifi-Rad J. Dietary supplements, vitamins and minerals as potential interventions against viruses: Perspectives for COVID-19. *Int J Vitam Nutr Res*. 2021;1:1-18. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000694>

38. Calderon-Ospina C-A, Nava-Mesa MO, Ariza CEA. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766-781. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>

39. Zhang D, Yang W, Wang C, Zheng H, Liu Z, Chen Z, Gao C. Methylcobalamin-Loaded PLCL Conduits Facilitate the Peripheral Nerve Regeneration. *Macromol Biosci.* 2020;20(3):e1900382. <https://doi.org/10.1002/mabi.201900382>
40. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2019;266(12):2907-2919. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9123-1>
41. Dubey MJ, Ghosh R, Chatterjee S, Biswas P, Chatterjee S, Dubey S. COVID-19 and addiction. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):817-823. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.008>
42. Clay JM, Parker MO. Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis? *Lancet Public Health.* 2020;5(5):e259. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30088-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30088-8)
43. Ramalho R. Alcohol consumption and alcohol-related problems during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Australas Psychiatry.* 2020; 28(5):524-526. <https://doi.org/10.1177/1039856220943024>
44. Pressman P, Clemens R, Sahu S, Hayes AW. A review of methanol poisoning: a crisis beyond ocular toxicology. *Cutan Ocul Toxicol.* 2020;39(3):173-179. <https://doi.org/10.1080/15569527.2020.1768402>
49. Обзор нового коронавируса 2019 года (2019-nCoV), CDC, 1 февраля 2020 г. Источник контента: Национальный центр иммунизации и респираторных заболеваний (NCIRD), Отдел вирусных заболеваний; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html>
50. Hui, David S.; Azhar, Esam EI; Madani, Tariq A.; Ntoumi, Francine; Kock, Richard; Dar, Osman; Ippolito, Giuseppe; Mchugh, Timothy D.; Memish, Ziad A. The continuing epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest novel coronavirus outbreak in Wuhan, China (англ.) // *International Journal of Infectious Diseases: journal.* — 2020. — 14 January (vol. 91). — P. 264—266. — ISSN 1201-9712. — DOI:10.1016/j.ijid.2020.01.009.

51. Тромбо-воспалительный синдром при COVID-19. Место и роль антикоагулянтной терапии в лечении COVID-19/Сугралиев А.Б., Plinio Cirillo//Ж.Медицина (Алматы)-№3 (213) 2020 г.]
52. Undiagnosed pneumonia – China (HU) (01): wildlife sales, market closed, RFI Archive Number: 20200102.6866757. Pro MED mail. International Society for Infectious Diseases. Датаобращения 13 января 2020.
53. Guidance COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases/ <https://www.gov.uk/government/publications/> Updated 27 April 2020.
54. ZhonghuaJie, He He, Hu Xi, ZaZhi. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing. Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher.
55. Jonas F Ludvigsson. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Actapediatrica. First published:23 March 2020 <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
56. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Interim guidance 17 January 2020.
57. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020г) МЗ РФ, с.165.
58. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей, версия 2 – 03.07.2020г., с.4-8.

11) «Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement condensed version of the second edition», Kun-Ling Shen, Yong-Hong Yang, [...] – Global Pediatric Pulmonology Alliance, World Journal of Pediatrics volume 16, pages232–239 (2020).

59. Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance, 27 February 2020

60. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Mar 2020, last updated: Apr 30, 2020/<https://www.uptodate.com/>

61. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID-19: Временные рекомендации 13 марта 2020 г. – ВОЗ.

62. Russell FM, Reyburn R, Chan J, Tuivaga E, Lim R, Lai J et al. Impact of the change in WHO's severe pneumonia case definition on hospitalized pneumonia epidemiology: case studies from six countries. Bull World Health Organ. 2019;97(6):386-93. Epub 2019/06/19. doi: 10.2471/BLT.18.223271. PubMed PMID: 31210676; PMCID: PMC6560369.

63. ВОЗ «Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 г. (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/), accessed 4 March 2020).

64. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children/Zimmermann, Petra; Curtis, Nigel //The Pediatric Infectious Disease Journal: May 2020 – Volume 39 – Issue 5 – p 355-368.

65. Morven S Edwards, MDSectionEditor:Sheldon L Kaplan, MDDeputyEditor:Mary M Torchia, MD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Considerations in children/Literature review current through: Mar 2020. | This topic last updated: Uptodate, Apr 10, 2020.

66. КПДЛ «Слизисто-кожный лимфонулярный синдром Кавасаки у детей», 29 сентября 2016 года, протокол №11 МЗ РК.

67. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Interim guidance 17 January 2020.

68. Bernheim A, Mei X, Huang M et al (2020) Chest CT findings in coronavirus Disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. Radiology. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>

69. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. J Infect. 2020 Mar 20. pii: S0163-4453(20)30118-3. СанПиН 2.6.1.1192-03

70. Mathur S, PillenahalliMaheshwarappa R, Fouladirad S, Metwally O, et al. Emergency Imaging in Pregnancy and Lactation. Can AssocRadiol J. 2020 Mar 11:846537120906482.

71. Poon, LC, Yang H, Lee JC, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020. doi: 10.1002/uog.22013.

72. Временные алгоритмы по ведению пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 в клиниках Военно-медицинской академии. Версия 3.0 (8.07.2020 г.). Санкт-Петербург 2020. С37.

73. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 1)/ Митьков В.В. соавт // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 1. С. 24–45. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-24-45.

74. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance January 2020, updated on 19 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)).

75. Horby P, Lim WS, Emberson J, and the, RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary report. *medRxiv.* 2020 Jun 22.

76. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. March 2020. ([Internet]. Available from:): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>

77. Coronavirus disease 2019 (covid-19). *BMJ Best practice* 2020. Last updated 20 May 2020: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>

78. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 января 2018 года № 2 «О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 3 июля 2017 года № 450 «Об утверждении Правил оказания скорой медицинской помощи в Республике Казахстан»;

79. Приказ Министерства здравоохранения РК от 20.11.2019 № ҚР ДСМ-144 «Об утверждении Стандарта организации оказания медицинской помощи при инфекционных заболеваниях в Республике Казахстан»;

80. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 марта 2018 года № 126 «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических, санитарно-профилактических мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний».

81. Прасмыцкий О. Т., Ржеутская Р. Е. Интенсивная терапия заболеваний, сопровождающихся острой дыхательной недостаточностью. – 2008. <https://www.twirpx.com/file/2409878>

82. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al, Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. N Engl J Med. 2020

83. КП «Грипп и ОРВИ». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «19» апреля 2019 года Протокол №63

84. Du B., Qiu HB., Zhan X. et al. Pharmacotherapeutics for the New Coronavirus Pneumonia. Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32057209>

85. Clinical outcomes among hospital patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. Abdulrahman Mohammed G. Habib, Mohamed Abdelghafour Ali., Baha R., Zouaoui. et al. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12879-019-4555-5>.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805532/
86. Jin YH., Cai L., Cheng ZS. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Jin et al. *Military Medical Research* (2020) 7:4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32029004>.
87. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* Published Online First: 11 March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
88. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma Chenguang Shen, et al //JAMA. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783
89. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
90. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2

91. Chen D, Yang H, Cao Y, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Mar 20 doi: 10.1002/ijgo.13146.
92. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
93. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 17 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
94. COVID-19 Prevention and Treatment Handbook. The first clinical hospital. Faculty of Medicine, Zhejiang University. The reference is based on clinical data and experience edited by Tingbo LIANG et al. March 2020 Zhejiang University School of Medicine. https://www.researchgate.net/publication/339998871_Handbook_of_COVID-19_Prevention_and_Treatment
95. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium. 19 March 2020; Version 4. http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf
96. Inpatient guidance for treatment of COVID-19 in adults and children. Michigan Medicine University of Michigan. 11 March 2020 http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf
97. Ritesh M. Evidence Summary Clinical Management of COVID-19. King's Critical Care 9th March 2020. NHS Health Education England https://nwpgmd.nhs.uk/Specialty_Schools/Surgery/COVID-19

98. Coronavirus Disease Guide 2019 Prevention, control, diagnosis and treatment. Edited by: The State Health Commission (GKZ) of the PRC State Administration for Traditional Chinese Medicine of the PRC Translation: Association of Chinese Professional Professionals. Issuing translators: Siaofeng LIANG, Zhiyan FENG, Leaming LI. 2020 ISBN 978-7-117-29817-9.

99. Adarsh B., Morgan R L., Shumakeat A H. al Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. 11 April 2020 <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>

100. Guidelines for the treatment of people with COVI-19 disease Edition 2.0, 13 March 2020 Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. <https://www.acep.org/globalassets/images/italian-guidelines-for-covid-19-google-translate.pdf.pdf>

101. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06>.

102. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO/2019-nCoV/Clinical/2020.4 ([Internet]. Available from:): [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

103. Lynora Saxinger, Nelson Lee, John Conly, John Gill Recommendations for Antimicrobial Management of Adult Hospitalized Patients with COVID-19. Alberta Health Services. ([Internet]. Available from:): <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.0c00272>.

104. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands/Matthijs Oudkerk et al//Published Online: Apr 23 2020 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>

105. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19/Jecko Thachil, et al// First published: 25 March 2020 <https://doi.org/10.1111/jth.14810>

106. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, et al. J Cosmet Dermatol. 2020 Apr 16. doi: 10.1111/jocd.13443. Spironolactone in Covid-19 Induced ARDS. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345887>

107. Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии. Регулярные выпуски «РМЖ» №9 от 26.06.2020 стр. 1-5. Авторы: Громов А.А. 1, 2, Кручинина М.В. 1, Рабко А.В. 1, 3 Новосибирск

108. Hui, David S.; Azhar, Esam EI; Madani, Tariq A.; Ntoumi, Francine; Kock, Richard; Dar, Osman; Ippolito, Giuseppe; Mchugh, Timothy D.; Memish, Ziad A. The continuing epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest novel coronavirus outbreak in Wuhan, China (англ.) // International Journal of Infectious Diseases: journal. — 2020. — 14 January (vol. 91). — P. 264—266. — ISSN 1201-9712. — DOI:10.1016/j.ijid.2020.01.009.

109. Руководство по лечению COVID-19. Updated 21/04/2020 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>

110. International Pulmonologist's consensus on COVID-19/March 2020//www.researchgate.net/publication/340666754_International_Pulmonologist's_consensus_on_COVID-19

111. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [insert date].

80) [clinicaltrials.gov \(NCT04395105\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04395105)

112. Horby P, Lim WS, Emberson J, and the, RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary report. medRxiv. 2020 Jun 22.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1.full.pdf>

113. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20074609v1>

114. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>

115. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20074609v1>

116. <https://www.recoverytrial.net/results/hydroxychloroquine-results>

117. Qingxian Cai, Minghui Yang, Dongjing Liu et al. Experimental Treatment With Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, Engineering 2020

118. Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan Emberson et al, Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>

119. Yeming Wang, Dingyu Zhang, Guanhua Du et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, *Lancet*. 2020 16-22 May; 395(10236): 1569–1578

120. Протокол лечения критических состояний COVID-19. EVMS Medical group (Пол Марик, отделение легочной и критической медицины Медицинского института Восточной Вирджинии, Норфолк, Вирджиния, 11 мая 2020 г.). С 14. Providence, R.I. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032.

121. Favre G, Pomar L, Qi X, et al. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 3 [Epub ahead of print].

122. Technical Report. Novel coronavirus (SARS-CoV-2). Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases – When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation? / European Centre for disease prevention and control // www.ecdc.europa.eu 76) Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян. Составлено на основе клинической практики. 2020. С96

123. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr; 18(4): 844 - 847.

124. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19): Breastfeeding [cited 2020 May 7]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-and-breastfeeding>

125. Ronchi A, Pietrasanta C, Zavattoni M, et al. Evaluation of rooming-in practice for neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

infection in Italy. *JAMA Pediatr.* Published online December 7, 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5086.

126. Salvatore CM, Han J-Y, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(10): 721 - 727. doi: 10.1016/S2352-4642(20) 30235-2)

127. Bartick, M.C., 00000010.wmz, V., Giusti, A., Chapin, E.M., Bhana, N.B., 00000011.wmz, M.T., & Feldman-Winter, L. (2021). Maternal and Infant Outcomes Associated with Maternity Practices Related to COVID-19: The COVID Mothers Study. *Breastfeeding Medicine*, 16(3), 189 - 199. doi.org/10.1089/bfm.2020.0353

128. Anand, P., Yadav, A., Debata, P. et al. Clinical profile, viral load, management and outcome of neonates born to COVID 19 positive mothers: a tertiary care centre experience from India. *Eur J Pediatr* 180, 547 - 559 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03800-7>

129. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 мая 2020 года N 15 "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" с изменениями от 04.12.2021 N 33

130. World Health Organization (WHO). Breastfeeding advice during the COVID-19 outbreak. 2020. [cited 2020 Jul 4]. Available from: <http://www.emro.who.int/nutrition/nutrition-infocus/breastfeeding-advice-during-covid-19-outbreak.html>.

131. American Academy of Pediatrics. FAQs: management of infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19. Accessed August 4, 2020.

<https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infantsborn-to-covid-19-mothers/>

132. Kaufman, David A., and Karen M. Puopolo. "Infants Born to Mothers With COVID-19 - Making Room for Rooming-in." *JAMA pediatrics* (2020). doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5100

133. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA*. 2020; 323(18): 1788 - 1789. doi: 10.1001/jama.2020.4868.

134. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m3320. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.

135. World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical management: living guidance. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

136. Anand, P., Yadav, A., Debata, P. et al. Clinical profile, viral load, management and outcome of neonates born to COVID 19 positive mothers: a tertiary care centre experience from India. *Eur J Pediatr* 180, 547 - 559 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03800-7>

137. Fang F, Luo XP. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Chin J Pediatr* 2020; 58: 81 - 5.

138. Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol* 2020.

139. Trevisanuto D., Cavallin F., Cavicchiolo M.E., Borellini M., Calgaro S., Baraldi E. Coronavirus infection in neonates: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020: fetalneonatal-2020-319837. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319837>

140. Xing, Y.H., Ni, W., Wu, Q., Li, W.J., Li, G.J., Wang, W.D., ... & Xing, Q.S. (2020). Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.0.

141. Zhang, T., Cui, X., Zhao, X., Wang, J., Zheng, J., Zheng, G., ... & Xu, Y. (2020). Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. Journal of Medical Virology.

142. Методические рекомендации N МР 3.1/3.5.0170/5-20 "Рекомендации по использованию и обработке защитной одежды и средств индивидуальной защиты при работе в контакте с больными COVID-19 (подозрительными на заболевание) либо при работе с биологическим материалом от таких пациентов"

143. Методические рекомендации N 3.1.0209-20 "Рекомендации по организации противоэпидемического режима в медицинских организациях при оказании медицинской помощи населению в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом в условиях сохранения рисков инфицирования новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)"

144. Методические рекомендации N МР 3.1/3.5.0172/1-20 "Рекомендации по применению средств индивидуальной защиты (в том числе многоразового

использования) для различных категорий граждан при рисках инфицирования COVID-19"

145. Babata, Kikelomo L., et al. "Feeding strategies to prevent neonatal SARS-CoV-2 infection in term or late preterm babies born to mothers with confirmed COVID-19." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020.2020; 7. doi: 10.1002/14651858.CD013691.

146. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1

147. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness.html>

148. RANZCOG, COVID-19 Vaccination in Pregnant and Breastfeeding Women. Updated Wednesday 10 March 2021. <https://ranzcog.edu.au/statements-guidelines/covid-19-statement/covid-19-vaccination-information>.

149. Shimabukuro Tom T., et al. Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons. *New England Journal of Medicine*. 2021.

150. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/>

151. Сухих Г.Т., Долгушина Н.В., Шмаков Р.Г., Климов В.А., Яроцкая Е.Л., Петрова У.Л. Исходы беременности пациенток, вакцинированных от COVID-19 во время беременности - предварительные данные. *Акушерство и гинекология*. 2021; 11: 5 - 8. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11>

152. Stafford Irene A., Jacqueline G. Parchem, Baha M. Sibai. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits, and recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021; 224(5): 484 - 495
153. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f925ce88-9e37-45cc-b747-7966ba386b4c&t=
154. Письмо Минздрава России от 22.12.2021 N 30-4/И/2-21694 "О направлении актуализированных временных методических рекомендаций "Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19".
155. Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология* 2021; 7: 81 - 86. DOI: 10.18565/aig.2021.7.81-86
156. Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. *Акушерство и гинекология* 2021; 7: 88 - 94. DOI: 10.18565/aig.2021.7.88-94
157. Chahla, Rossana Elena, et al. Long-term analysis of antibodies elicited by SPUTNIK V: A prospective cohort study in 00000012.wmz, Argentina. *The Lancet Regional Health-Americas*. 2021: 100123.
158. Rossi, Andres H., et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose. *Cell Reports Medicine* 2.8 2021: 100359

159. Cui Pengfei, et al. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: a descriptive study in Wuhan, China. *MedRxiv*. 2020.
160. Stanley Kate E., et al. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertility and sterility*. 2020; 114(1): 33 - 43.
161. Maya Walter D. Cardona, Stefan S. Du Plessis and Paula A. Velilla. SARS-CoV-2 and the testis: similarity with other viruses and routes of infection. *Reproductive biomedicine online*. 2020; 40(6): 763 - 764.
162. Chen Yun, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and biophysical research communications*. 2020; 525(1): 135 - 140.
163. Dutta Sulagna, and Pallav Sengupta. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reproductive Sciences*; 28. (1): 23 - 26.
164. Sengupta P., Leisegang K., Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol*. 2021 Aug 9; 19(3): 423 - 436. doi: 10.1080/2090598X.2021
165. Holtmann Nora, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertility and sterility*. 2020; 114(2): 233 - 238.
166. Xu Jian, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biology of reproduction*. 2006; 74(2): 410 - 416.

167. Ma Ling, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2021; 93(1): 456 - 462.
168. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf>
169. Chen W, et al. SARS-CoV-2 Entry Factors: ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in Peri-Implantation Embryos and the Maternal-Fetal Interface. *Engineering (Beijing)*. 2020 Aug 17
170. Henarejos-Castillo I., Sebastian-Leon P., Devesa-Peiro A., Pellicer A., DiazGimeno P., SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: Viral infection-related gene expression across the menstrual cycle, *Fertility and Sterility* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.026>
171. Ding T., et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 19; 8: 635255. doi: 10.3389/fmed.2021.635255. PMID: 33816526; PMCID: PMC8017139
172. Alviggi Carlo, et al. COVID-19 and assisted reproductive technology services: repercussions for patients and proposal for individualized clinical management. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2020; 18(1): 1 - 7.
173. Vaiarelli Alberto, et al. COVID-19 and ART: the view of the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine. *Reproductive biomedicine online*. 2020; 40(6): 755 - 759.

174. Esteves Sandro C., et al. SARS-CoV-2 pandemic and repercussions for male infertility patients: A proposal for the individualized provision of andrological services. *Andrology*. 2021; 9(1): 10 - 18.

175. ESHRE guidance on recommencing ART treatments. Document prepared by the ESHRE COVID-19 Working Group. Ссылка: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COVID19/ESHRE-Guidance-on-Recommencing-ART-treatments_update-4052020.pdf?la=en&hash=A584F8.

176. ASRM. Patient Management and Clinical Recommendations during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. Update#4. Ссылка: <https://www.asrm.org/Patient-Mgmt-COVID-19>. Дата публикации 11.05.2020.

177. ВРТ и COVID-19. Рекомендации РАРЧ по профилактике распространения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 при проведении программ ВРТ. Ссылка: <http://rahr.ru/>. Дата публикации: 20.05.2020.

178. La Marca Antonio, et al. COVID-19: lessons from the Italian reproductive medical experience. *Fertility and sterility*. 2020; 113(5): 920.

179. Xie Yuanliang, et al. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2(2): e200067.

180. Li Taisheng, Hongzhou Lu and Wenhong Zhang. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections*. 2020; 9(1): 687 - 690

181. Vaz-Silva J. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reproductive sciences*. 2009; 16(3): 247 - 256.

182. Qi Jing et al. "The scRNA-seq Expression Profiling of the Receptor ACE2 and the Cellular Protease TMPRSS2 Reveals Human Organs Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(1): 284. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/20>.

183. Smedts Anna M. et al. Expression of an extracellular matrix metalloproteinase inducer (basigin) in the human ovary and ovarian endometriosis. *Fertility and sterility*. 2006; 86(3): 535 - 542.

184. Li Kailiang, and Romana A. Nowak. The role of basigin in reproduction. *Reproduction*. 2020; 159(2): R97 - R109. doi: 10.1530/REP-19-0268.