

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "БАЛТИЙСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ИММАНУИЛА КАНТА"

На правах рукописи

Кутькова Анна Константиновна

**НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ КОГНИТИВНЫХ
ПОСТКОВИДНЫХ РАССТРОЙСТВАХ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

5.3.6. Медицинская психология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., профессор

Вознюк Игорь Алексеевич

к.м.н., доцент

Земляных Марина Веанировна

КАЛИНИНГРАД - 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Новая коронавирусная инфекция: патогенез, неврологические последствия и принципы когнитивной реабилитации	12
1.1. Новая коронавирусная инфекция: эпидемиологические, патогенетические и клинические аспекты.....	12
1.1.1. Новая коронавирусная инфекция как медико-социальная проблема	13
1.1.2. Эпидемиологические характеристики новой коронавирусной инфекции	16
1.1.3. Историко-эволюционные аспекты изучения коронавирусных инфекций	17
1.1.4. Патогенетические механизмы новой коронавирусной инфекции и роль иммунных нарушений	18
1.1.5. Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции и её отдалённых последствий	20
1.1.6. Неврологические проявления и последствия новой коронавирусной инфекции.....	23
1.1.7. Когнитивные нарушения в структуре последствий новой коронавирусной инфекции.....	27
1.1.8. Лонг-Ковид: современные представления, клинические проявления и основные направления изучения	31
1.2. Медицинская реабилитация: историческое развитие и современные концепции	32
1.3. Теоретические основы нейрореабилитации.....	36
1.4. Современные подходы к когнитивной реабилитации	39
1.4.1. Когнитивная реабилитация пациентов с последствиями новой коронавирусной инфекции	46

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	51
2.1. Критерии включения и дизайн исследования	51
2.2. Характеристика выборки.....	54
2.3. Методы исследования	60
2.3.1. Клинико-психологические методы исследования	60
2.3.2. Инструментальные методы исследования.....	60
2.3.3. Клинические методы исследования	61
2.3.4. Психодиагностические методы исследования	66
2.3.5. Методы математико-статистической обработки данных	76
2.4. Метод мультимодальной нейрореабилитации постковидных когнитивных нарушений.....	76
ГЛАВА 3. Результаты эмпирического исследования	82
3.1. Клинико-неврологическая характеристика пациентов с постковидным синдромом, перенёсших новую коронавирусную инфекцию в средней и лёгкой степенях тяжести.....	82
3.2. Синдромный нейропсихологический анализ когнитивных нарушений, астенических и психоэмоциональных расстройств у пациентов с постковидным синдромом.....	84
3.3. Влияние социально-демографических, образовательных и социально-экономических факторов на когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов	96
3.4. Определение клинически значимых мишеней когнитивной реабилитации и психологической коррекции пациентов с постковидным синдромом.....	104

ГЛАВА 4. Разработка и проверка эффективности метода мультимодальной персонифицированной нейрореабилитации постковидных когнитивных расстройств	107
4.1. Процедура проверки эффективности разработанного метода	107
4.2. Описание клинических случаев работы с пациентами с применением разработанного метода нейрокоррекции	114
4.3. Алгоритм организации реабилитационной помощи пациентам с когнитивными расстройствами после перенесённой новой коронавирусной инфекции.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	127
ПРИЛОЖЕНИЯ	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19 стала одним из самых значительных явлений XXI века, затронув все сферы жизни человечества. Современные литературные исследования показывают, что последствия вирусных респираторных инфекций могут быть гораздо более серьезными, чем предполагалось ранее. В частности, имеется риск развития нервно-психических осложнений, включающих стойкие когнитивные нарушения. По различным данным, когнитивные расстройства, вызванные COVID-19, наблюдаются у 33% - 60% пациентов. Эти нарушения чаще всего сопровождаются аффективными расстройствами, соматогенной астенией и проблемами со сном.

Учитывая, что большинство людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ), имели легкие или средние формы заболевания, количество лиц, страдающих от «постковидного синдрома», оказывается весьма значительным. Это подчеркивает необходимость изучения когнитивного профиля пациентов, перенесших НКВИ, а также выявления и квалификации мишеней для нейропсихологической коррекции (нейрокоррекции). Такие исследования имеют важное значение для ранней диагностики и разработки эффективных реабилитационных программ восстановления пациентов. Понимание специфики когнитивных нарушений поможет не только в улучшении качества жизни выживших, но и в создании более целенаправленных подходов к их восстановлению.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существует значительное количество научных исследований, посвященных постковидным когнитивным расстройствам, а также неврологическим и психиатрическим последствиям, связанным с НКВИ. Ученые и специалисты в области медицины и психологии активно изучают, как вирус влияет на мозг и психическое здоровье, выявляя различные симптомы и их проявления у пациентов, перенесших инфекцию. Однако, несмотря на обширные исследования,

вопросы, касающиеся эффективного лечения и нейрокоррекции этих возникающих нарушений, остаются недостаточно изученными и рассматриваются крайне редко.

Это создает пробел в понимании того, как можно помочь пациентам, имеющим когнитивные нарушения, возникшие после перенесенной НКВИ. Необходимы дополнительные исследования, направленные на разработку и внедрение методов нейропсихологической коррекции, которые могли бы улучшить состояние таких пациентов и способствовать их восстановлению. Важно не только выявить симптомы, но и предложить конкретные стратегии, которые помогут людям справляться с последствиями болезни и улучшить их качество жизни.

Цель: оценить особенности формирования синдрома постковидных когнитивных нарушений для построения программы мультимодальной нейропсихологической реабилитации пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить комплекс неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом, перенесших новую коронавирусную инфекцию в средней и лёгкой степенях тяжести.
2. Провести синдромный нейропсихологический анализ когнитивных расстройств, проанализировать особенности проявления астении и психоэмоциональных состояний у пациентов после перенесенной инфекции.
3. Изучить влияние социальных, демографических и образовательно-экономических факторов на когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов с постковидным синдромом.
4. Определить группу клинически значимых «мишеней» для формирования программы когнитивной реабилитации и психологической коррекции пациентов с постковидным синдромом.
5. Разработать и внедрить метод мультимодальной персонифицированной нейрореабилитации постковидных когнитивных расстройств .
6. Предложить алгоритм организации реабилитационной помощи пациентам с когнитивными расстройствами после перенесенной НКВИ.

Научная новизна:

1. Впервые проведён синдромный анализ нарушений высших психических функций у пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию в лёгкой и средней степени тяжести.
2. Впервые определена группа клинически значимых психокоррекционных мишеней, позволивших обосновать и структурировать программу когнитивной реабилитации и психологической коррекции для постковидных пациентов.
3. Впервые оценена эффективность применения существующих протоколов рТМС в комплексе реабилитационных мероприятий при постковидных когнитивных расстройствах.
4. Впервые разработан и внедрён инновационный метод мультимодальной персонифицированной нейрореабилитации, адаптированной под индивидуальные особенности пациентов с постковидными когнитивными нарушениями с использованием рТМС и нейрокоррекции.
5. Впервые предложен алгоритм организации реабилитации пациентов с постковидным синдромом, который способствовал стандартизации и улучшению эффективности специализированной медицинской помощи.

Теоретическая значимость исследования определяется углубленным пониманием структуры когнитивных нарушений у лиц, перенесших НКВИ, а также проведенным синдромным анализом нарушений высших психических функций у пациентов с лёгкой и средней степенями тяжести вирусного заболевания. Обоснованы программы когнитивной реабилитации и психологической коррекции пациентов с постковидным синдромом на основании выделенных клинически значимых психокоррекционных мишеней.

Практическая значимость исследования определяется эффективностью разработанной программы комплексной реабилитации постковидных когнитивных расстройств с применением существующих и предложенных протоколов рТМС. Разработаны и внедрены в практику:

1) Алгоритм организации реабилитационной помощи, способствующий стандартизации и повышению эффективности медицинского сопровождения пациентов после перенесённой НКВИ;

2) Инновационный метод мультимодальной персонифицированной нейрореабилитации пациентов с постковидным когнитивным расстройством с использованием рТМС и нейрокоррекции с учётом профиля когнитивных нарушений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, имеют когнитивные нарушения, проявляющиеся метасиндромом, имеющим типичную локализацию.

2. Выраженность проявлений когнитивных расстройств пациентов с постковидным синдромом сравнение связан с выраженностью неврологических нарушений, степенью тяжести перенесенной НКВИ и характеристиками, формирующими социальный статус.

3. Совместное применение нейропсихологической коррекции и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции таргетных областей коры головного мозга способно значительно повысить эффективность восстановления при постковидных когнитивных нарушениях.

Степень достоверности и апробация результатов, обеспечены репрезентативностью и тщательностью выборки респондентов, хорошим теоретическим обоснованием подходов к выбору комплекса методов диагностики и лечения, мультидисциплинарностью, детальностью обследования и обработки полученных данных. Методы психологического анализа, цели и задачи научно обоснованы и согласованы. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США) и языка программирования для статистической обработки данных R 4.2.2.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены и используются в лечебной и педагогической практике в СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области»

Апробация результатов исследования

Результаты исследования были представлены на клиническом совете НКИЦ НИИ Неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», доложены на XXV Юбилейном конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (2023г.), X и XI Всероссийских НПК с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (2022г., 2023г.), XXIV и XXV Конгрессах с международным участием «Давиденковские чтения» (2022г., 2023г.); V Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения (2022 г.); Научно-практической межрегиональной конференции с международным участием «Мозговое кровообращение: Информация-Опыт-Школа» (2022г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023» (2023г.); XVI Международном конгрессе Нейрореабилитация (2024г.); Всероссийском конгрессе с международным участием «Инсульт и цереброваскулярная патология» (2024г.); Заседании Ассоциации неврологов Санкт Петербурга и Ленинградской области (2024г.); X Национальном конгрессе «Медицина здорового долголетия и качества жизни» (2023г.); II Всероссийском Нейроконгрессе с международным участием (2024г.).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, 4 из них в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ

Методы исследования:

1. Полуформализованное интервью;
2. Документальный метод исследования (анализ историй болезни);
3. Отборочный этап: 3.1. Монреальская когнитивная шкала (MoCA); 3.2. Шкала Вассермана Л.И. для оценки степени выраженности речевых нарушений у

больных с локальными поражениями мозга 3.3. Комплексный метод определения ведущего полушария, Ясман Л.В. Даниленко В.Н.

4. Инструментальные методы исследования: магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

5. Клинические методы исследования: Клинико-неврологический осмотр пациента.

6. Нейропсихологическое обследование: 4.1. Монреальская когнитивная шкала (MoCA), З. С. Насреддин; 4.2. Батарея лобной дисфункции (FAB) Б. Дюбуа и соавт.; 4.3. Тест рисунок часов, Г. Хэд; 4.4. Проба Г. Хэда, направленная на исследование пространственного праксиса; 4.5. Тест на семантическую вербальную беглость, Д. Бэрри; 4.6. Проба «Понимание сравнительных конструкций» Т.В. Ахутина; 4.7. Проба на понимание логико-грамматических (квазипространственных) конструкций «бочка и ящик» А. Р. Лурия; 4.8. Методика «Заучивание 10 слов», А.Р. Лурия; 4.9. Тест символично-цифрового кодирования К. М. Кили.

7. Шкалы оценки эмоциональной сферы: 5.1. Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) Э. М. Сметс; 5.2. Больничная шкала тревоги и депрессии (HADS) А. С. Зигмонд, Р. П. Снайт в адаптации Морозовой М.А. и соавторов; 5.3. Самочувствие-активность-настроение (САН), А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, В. Б. Шарай, М. П. Мирошников.

8. Методы описательной, сравнительной и корреляционной статистики (критерии Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, Т-критерий Вилкоксона, Т-критерия Стьюдента, хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса, ранговые корреляции Спирмена).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 19 рисунками и 13 таблицами.

Список цитируемой литературы включает 158 источников, из них 62 публикации в отечественной литературе и 96 публикаций в международной литературе.

ГЛАВА 1. Новая коронавирусная инфекция: патогенез, неврологические последствия и принципы когнитивной реабилитации

1.1. Новая коронавирусная инфекция: эпидемиологические, патогенетические и клинические аспекты

В первые десятилетия XXI века было зафиксировано множество значимых глобальных событий, в частности, появление и быстрое распространение НКВИ. К январю 2023 года вирусом заразились свыше 667,9 миллиона человек, а число летальных исходов превысило 6,7 миллиона [60]. Эти цифры свидетельствуют о том, насколько глубоко новое заболевание затронуло общество, трансформировав экономику, привычные форматы общения и сам подход к инфекционной безопасности. Наряду с очевидными переменами в системе здравоохранения постепенно обозначились менее заметные, но не менее серьёзные последствия — неврологические и когнитивные нарушения, с которыми сталкиваются многие пациенты после перенесённого заболевания, что приводит к формированию так называемого «Лонг-COVID».

Особенность постковидного когнитивного дефицита — его удивительный полиморфизм. Одних пациентов беспокоит рассеянность и быстрая утомляемость, другие сталкиваются с трудностями планирования повседневных задач, а третьи — с тяжёлыми эмоциональными колебаниями. Встречается всё — от едва заметных нарушений внимания и памяти до выраженных нарушений исполнительных функций, сопровождаемых тревожностью и депрессивными эпизодами. Такая разная клиническая картина вынуждает специалистов пересматривать устоявшиеся схемы помощи и выстраивать по-настоящему гибкие реабилитационные маршруты, способные одновременно учитывать когнитивный, соматический и аффективный компоненты расстройства.

Патофизиологические механизмы SARS-CoV-2 связаны с нейровоспалением, дисфункцией эндотелия, токсическим воздействием цитокинов и нарушением регуляции иммунного ответа — всё это, в свою очередь, формирует предпосылки для формирования стойкого когнитивного дефицита. Именно здесь на первый план

выходит нейropsychология, как область наук, объединяющая теорию функционирования мозга и практику клинического вмешательства. Подробное изучение когнитивного профиля пациента позволяет обнаружить те нарушения, которые часто не улавливаются традиционными скрининговыми методами обследования, а персонализированные программы нейрокоррекции, основанные на этих данных, обеспечивают таргетированный характер реабилитации. Представляется обоснованным утверждение, что только мультидисциплинарная команда, в которой неврологи, психиатры, физиотерапевты, клинические психологи и логопеды реализуют единый методологический подход, способна предложить пациенту максимально эффективный реабилитационный маршрут.

Имеющийся сегодня рост числа обращений с жалобами на затяжные когнитивные нарушения представляет собой не просто следствие перенесённой инфекции, а задачу, требующую фундаментального переосмысления диагностических критериев и алгоритмов помощи. Чтобы преодолеть долгосрочные последствия пандемии, необходимо, с одной стороны, углублённое понимание подкорковых и корковых изменений головного мозга, а с другой — гибкие методические решения, которые можно адаптировать под индивидуальные особенности каждого пациента. Такой подход позволит не только минимизировать проявления когнитивного дефицита у конкретного индивида, но и снизить общую социальную и экономическую нагрузку, связанную с постковидными когнитивными расстройствами, сохранив, а в ряде случаев даже восстановив привычный уровень социально-бытовой и профессиональной активности пациентов.

1.1.1. Новая коронавирусная инфекция как медико-социальная проблема

Пандемия НКВИ оказалась беспрецедентным по своим масштабам и медико-социальным последствиям глобальным вызовом в новейшей истории здравоохранения. Первые верифицированные случаи заболевания, зарегистрированные в декабре 2019 года в городе Ухань (провинция Хубэй, КНР),

послужили началом пандемического распространения возбудителя. Уже через несколько месяцев осложнение эпидемиологической ситуации вынудило многие государства ввести режим чрезвычайного положения, что оказало глубокое влияние на сферы здравоохранения, экономики и социума.

Системы медицинской помощи столкнулись с огромной нагрузкой: внезапно возросший поток пациентов, многие из которых нуждались в интенсивной терапии, обнажил дефицит материальных и кадровых ресурсов. Врачам и среднему персоналу приходилось работать фактически без перерывов, зачастую в условиях острой нехватки аппаратов искусственной вентиляции лёгких, средств индивидуальной защиты и жизненно необходимых медикаментов. Такая ситуация послужила поводом для переосмысления организационных моделей оказания экстренной помощи и механизмов управления кризисами на наднациональном уровне.

События показали, насколько уязвима в том числе глобальная система противоэпидемической готовности. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была вынуждена пересмотреть действующие протоколы и обновить рекомендации, что привело к формированию обновлённых стратегий предупреждения и быстрого реагирования на массовые инфекции. Центральное место в этих стратегиях заняли расширение международного сотрудничества, совершенствование систем раннего оповещения, а также усиление координации обмена данными между городами и государствами [13].

В экономическом плане пандемия также послужила сильным ударом. Заккрытие границ, жёсткие карантинные меры и временная остановка части производств привели к обострению безработицы и к серьёзному снижению доходов миллионов семей. Вместе с тем вынужденная изоляция ускорила цифровизацию бизнеса: дистанционные форматы трудоустройства, онлайн-платформы и виртуальные сервисы оказались не временной альтернативой, а фундаментом для новой экономической парадигмы, в которой гибкость и удалённый доступ приобрели ключевое значение [42].

Не менее значимыми выступили социально-демографические и общественные аспекты данного кризиса. Закрытие образовательных учреждений, ограничение привычного общения и длительная изоляция от близких серьёзно повлияли на ментальное здоровье широких слоёв населения. Особенно уязвимыми оказались дети, подростки и пожилые люди: у них фиксировались рост тревожности, нарушение сна и повышенная истощаемость, что привлекло внимание исследовательских групп, изучающих влияние социального дистанцирования на эмоциональное благополучие и адаптивные стратегии поведения [129].

Существенным изменениям подверглась и социокультурная среда. Традиционные формы межличностного взаимодействия, включая общественные и семейные мероприятия, были вынужденно переведены в дистанционный формат либо временно приостановлены. Данные изменения обусловили ускоренную цифровизацию социальных процессов: внедрение телекоммуникационных технологий позволило частично компенсировать дефицит очных контактов и обеспечить поддержание социальных связей. Адаптированные формы дистанционной коммуникации и коллективного взаимодействия продемонстрировали свою жизнеспособность и сохранили актуальность в постпандемийный период.

Таким образом, пандемия НКВИ выступила триггером комплексных преобразований, выявив несовершенство существующих систем и ускорив те процессы, развитие которых ранее могло занимать годы. Осмысление данных тенденций не ограничивается ретроспективным анализом; напротив, оно определяет вектор дальнейших исследований, направленных как на совершенствование методов нейрореабилитации при постковидных когнитивных расстройствах, так и на формирование устойчивых моделей социального функционирования.

1.1.2. Эпидемиологические характеристики новой коронавирусной инфекции

Эпидемиологическая картина НКВИ поражает не только масштабом, но и темпами, с которыми инфекция покоряла пространство. Первая вспышка в декабре 2019 года в Ухане быстро переросла региональные границы, а последовательные ограничительные меры внутри Китая лишь ненадолго замедлили экспоненциальный рост заболеваемости. Уже в марте 2020-го Всемирная организация здравоохранения объявила всемирную пандемию, тем самым обозначив для правительств необходимость незамедлительных и скоординированных действий [82]. С того момента кривые статистики ежедневно подтверждали, что речь идёт не о локальной вспышке, а о глобальном кризисе, масштабы которого обществу предстояло осмыслить.

К январю 2023 года официальные сводки ВОЗ фиксировали свыше 667,9 миллиона подтверждённых случаев НКВИ, причём более 6,7 миллиона из них завершились летально. Эти цифры заставляют задуматься не только о вирулентности возбудителя, но и о неоднородности уязвимости разных социальных групп: наибольшее число тяжёлых исходов приходилось на пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями. Показательно, что даже массовая кампания вакцинации и появление новых схем терапии не смогли мгновенно переломить статистику. К апрелю 2024 года общее количество инфицированных во всём мире достигло 704 753 890 человек, а число смертей выросло до 7 010 681. Такие темпы подчеркивают, насколько непросто было выработать универсальную стратегию противодействия быстро адаптирующемуся вирусу.

Российская Федерация испытала на себе аналогичное давление. По состоянию на январь 2023 года в стране подтверждено 24 264 160 случаев, что эквивалентно 3,44 процента от всей мировой выборки тестов. Летальный исход зарегистрирован у 403 304 пациентов [41]. Наблюдавшиеся различия в региональной заболеваемости и смертности указывают, что роль играли и

доступность специализированной помощи, и скорость логистики медицинских ресурсов.

Представленные эпидемиологические параметры пандемии НКВИ приводятся в настоящей работе не с целью анализа закономерностей эпидемического процесса, а для демонстрации беспрецедентного масштаба потенциальной выборки пациентов, нуждающихся в последующей когнитивной реабилитации.

1.1.3. Историко-эволюционные аспекты изучения коронавирусных инфекций

Исследование коронавирусов берет свое начало еще в первой половине XX века. Первые представители этого семейства были описаны в 1931 году как возбудители заболеваний у животных, долгое время оставаясь преимущественно ветеринарной проблемой. Лишь к 1960-м годам научный мир идентифицировал первые штаммы, способные инфицировать человека – HCoV-229E и HCoV-OC43 [156]. Вызываемые ими респираторные симптомы обычно напоминали банальную простуду и редко воспринимались как серьезная угроза для общественного здоровья.

Существенное изменение научных представлений о коронавирусах произошло в 2002 году. Именно тогда в китайской провинции Гуандун был зафиксирован ранее неизвестный патоген, обозначенный как SARS-CoV. Этот вирус, вероятно, преодолевший межвидовой барьер, стал причиной тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Вспышка охватила 29 стран, приведя к более чем 8000 подтвержденных случаев; к сожалению, 774 из них завершились летальным исходом, что составило почти 10% летальности [82]. Такие цифры заставили медицинское сообщество кардинально пересмотреть взгляды на потенциальную опасность коронавирусных инфекций для людей, подчеркнув острую необходимость в новых терапевтических и профилактических стратегиях.

Позже, в 2012 году, был выявлен MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), отличавшийся тревожно высокой летальностью

– около трети случаев [91]. Однако его ограниченная способность к эффективной передаче между людьми сдерживала глобальное распространение. Вирус HKU1, также ассоциированный с тяжелыми респираторными проявлениями, не приобрел столь же угрожающих масштабов.

Значимым дискретным событием стало возникновение в 2019 году вируса SARS-CoV-2, вызвавшего пандемию НКВИ. Этот патоген обладает уникальной, пугающей контагиозностью, позволившей ему в кратчайшие сроки охватить весь мир. Клиническая картина крайне разнообразна: от легких катаральных явлений до жизнеугрожающего острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), требующего реанимационных мероприятий [114]. Ключевое отличие SARS-CoV-2 от предшественников (SARS-CoV, MERS-CoV) заключается в его способности активно распространяться бессимптомными носителями [91]. Эта особенность, наряду с высокой базовой восприимчивостью популяции, представляет особые сложности для контроля и существенно повышает эпидемиологические риски, что особенно тревожно в контексте долгосрочных последствий, включая неврологические и когнитивные нарушения.

1.1.4. Патогенетические механизмы новой коронавирусной инфекции и роль иммунных нарушений

Первый задокументированный случай перехода коронавируса к человеку через промежуточного хозяина произошел в 2002 году в провинции Гуандун. Тогда инфекция, проявлявшаяся как тяжелое ОРЗ, быстро переросла в эпидемию международного масштаба, охватившую 29 стран и показавшую тревожную летальность на уровне 9,6%. Впоследствии ученые идентифицировали еще несколько коронавирусов этого семейства, патогенных для человека. К моменту начала 2019 года было известно о шести таких вирусах. Появление SARS-CoV-2, ставшего седьмым по счету, ознаменовало новый этап: всего за полгода он достиг практически всех уголков планеты, положив начало глобальной пандемии [61].

На старте пандемии циркулировало множество гипотез о путях передачи SARS-CoV-2 человеку, однако большинство из них не подкреплялось надежными

литературными источниками или объективными данными. Сегодня преобладает точка зрения, что вирус преодолел межвидовой барьер через промежуточного хозяина, вероятнее всего, на оптовом рынке морепродуктов в Ухане [5, 61]. SARS-CoV-2 принадлежит к оболочечным РНК-вирусам, систематически относящимся к роду Betacoronavirus и виду SARS-related coronavirus в рамках семейства Coronaviridae [82].

Основной путь проникновения вируса в организм, как убедительно показано в работах российских исследователей [1,5] – воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Хотя зарубежные публикации описывают также контактный и фекально-оральный пути передачи [115], их эпидемиологическая значимость в человеческой популяции представляется существенно меньшей. Через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и бронхиального дерева [156] вирус проникает в кровотоки, получая доступ к органам-мишеням: легким, пищеварительному тракту, сердцу и почкам.

Ключевым моментом патогенеза НКВИ служит взаимодействие вируса с клеткой хозяина [56]. На поверхности вириона расположен S-белок (спайковый), каждый мономер которого образован субъединицами S1 и S2 [149]. Именно S-белок обеспечивает прикрепление к клеточным рецепторам. Главным «входными воротами» служит ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 не только определяет тканевую специфичность вируса, но и во многом предрекает тяжесть течения инфекции – от легких катаральных явлений до жизнеугрожающих состояний. За первичное распознавание рецептора и клеточный тропизм отвечает субъединица S1 [5, 56, 93, 106, 115], тогда как субъединица S2 управляет процессом слияния вирусной оболочки с мембраной клетки. Это слияние открывает путь для проникновения вирусного генетического материала, его репликации и последующего выхода новых вирионов, способных инфицировать новые клетки. Именно этот цикл запускает каскад местных и системных воспалительных реакций [94, 98].

Высокая экспрессия ACE2 характерна именно для клеток-мишеней: альвеолоцитов легких, энтероцитов тонкого кишечника, а также эпителия

слизистых носа, рта и особенно языка. Это хорошо объясняет преобладающую респираторную и гастроинтестинальную симптоматику. В то же время важнейшие иммунные органы и клетки – селезенка, тимус, лимфоузлы, костный мозг – практически лишены ACE2 [19, 115], что имеет свои последствия для иммунного ответа и, возможно, для развития длительных осложнений, включая когнитивные.

1.1.5. Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции и её отдалённых последствий

Степени тяжести НКВИ. Клиническая картина НКВИ может значительно различаться: от симптомов легкой степени до тяжелых состояний, требующих интенсивной терапии и поддержания жизненно важных функций организма. Среди наиболее распространенных симптомов – повышение температуры, сухой кашель, затрудненное дыхание, утомляемость, а также утрата обоняния и вкуса. Симптомы могут сочетаться по-разному и иметь разную степень выраженности.

В большинстве случаев легкая степень тяжести НКВИ сопровождаются умеренными симптомами и не требует госпитализации. Тем не менее, у некоторых пациентов даже при легком течении возможны осложнения, такие как астения и гипосмия, которые могут сохраняться на протяжении нескольких недель после выздоровления [42].

Среднетяжелая степень тяжести заболевания обычно сопровождается выраженной лихорадкой, кашлем, болями в груди и одышкой. У таких пациентов может развиваться вирусная пневмония, что требует госпитализации и активного лечения [42]. Для среднетяжелой формы заболевания характерно повышение температуры тела до 38,5-40,0 °C, усиление симптомов интоксикации, нарастание приступообразного кашля, который может быть сухим или с небольшим количеством мокроты, появление ощущения заложенности в груди, нехватки воздуха и одышки. Насыщение крови кислородом в среднем составляет 93-95%. На КТ выявляются округлые участки с пониженной прозрачностью, напоминающие «матовое стекло». В периферической крови чаще всего наблюдается лимфопения

при отсутствии изменений других показателей, а уровень С-реактивного белка превышает 10 мг/л. При благоприятном течении заболевания регрессия изменений в легочной ткани отмечается к 10-12 суткам с момента начала болезни, однако покашливание и слабость могут сохраняться еще в течение 2-3 недель [61].

При тяжелой степени тяжести заболевания начало может напоминать ОРЗ с общеинфекционными проявлениями, не имея специфических симптомов НКВИ. На стадии первичных симптомов наблюдаются недомогание, повышение температуры до субфебрильных значений, першение в горле, сухой кашель, реже – ломота в мышцах и суставах, головная боль, а также боль в глазах. У некоторых пациентов могут отмечаться гипосмия и дисгевзия, боли в животе без четкой локализации, тошнота, рвота и диарея, которые могут быть первичными и иногда единственными признаками НКВИ. С течением времени развивается прогрессирующая дыхательная недостаточность. Диагностическими критериями являются усиление одышки, гипоксия, выраженная гипоксемия и нарастание площади повреждения легких по данным КТ в течение 24-48 часов. Неблагоприятным прогностическим признаком считается наличие множественных инфильтратов в четырех и более зонах легких ($> 50\%$ площади поражения), что свидетельствует о развитии острого респираторного дистресс-синдрома. У таких пациентов обычно наблюдаются цианоз, тахипноэ и тахикардия. При ухудшении газообмена пациенты могут проявлять ажитацию, а затем заторможенность, что увеличивает риск гипоксемической комы. Развитие синдрома гемодинамической нестабильности из-за поражения миокарда, перикарда и системной сосудистой воспалительной реакции значительно ухудшает прогноз [130, 142].

Осложнения НКВИ затрагивают практически все системы организма. Объем и степень поражения микроциркулярного русла определяют тяжесть и продолжительность течения заболевания [15, 108].

С момента начала репликации SARS-CoV-2 в клетках организма и последующего попадания вируса в кровоток, иммунные клетки начинают обнаруживать патоген и инициируют иммунный ответ организма. Происходит гиперактивация иммунной системы – «цитокиновый шторм» – воспалительная

реакция, вызванная неконтролируемой продукцией эндогенных иммуномодуляторов, что может привести к острому респираторному дистресс-синдрому и стать причиной полиорганной недостаточности при тяжелых степенях тяжести НКВИ [111, 153]. Также иммунная дисфункция способствует гибели клеток через активацию системы апоптоза, что нарушает целостность плазматической мембраны и приводит к образованию пор, в результате чего клеточное содержимое выходит в окружающую среду [15, 56].

Адаптивный (гуморальный) иммунитет реагирует на вирус активацией вирус-специфических В-клеток с последующим их превращением в плазматические клетки, продуцирующие вначале IgM, затем IgG. Максимальное значение этих клеток в крови наблюдается на 8-9-е сутки заболевания [109].

Основным проявлением реакции врожденного иммунитета при НКВИ является увеличение общего числа нейтрофилов, повышение концентрации IL-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови. Для тяжелой формы течения заболевания характерной является лимфоцитопения [112, 131].

Чрезмерный ответ клеточного иммунитета, возникающий при развитии инфекции, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2, является причиной тяжести иммунного повреждения легочной ткани больных [107, 151].

Влияние на лёгкие. Одной из причин тяжести течения и летальности COVID19 является диффузное поражение лёгких. Происходит повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны клеток, усиливается транспорт богатой альбумином жидкости в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол, что вызывает интерстициальный и альвеолярный отек. Он осложняется спазмом и тромбозом мелких сосудов. Продукты распада разрушенных клеток, лейкоциты и эритроциты заполняют альвеолы, приводя к их затоплению. Это нарушает функцию и продукцию эндогенного сурфактанта, что приводит к коллапсу альвеол. Результатом является развитие острого повреждения лёгких и острый респираторный дистресс синдром [42, 47, 96, 112]. Формирующиеся гиалиновые мембраны с высоким содержанием фибрина осуществляют дополнительную барьерную функцию и препятствуют доступу

кислорода к альвеоцитам. Это резко утяжеляет состояние пациента и снижает эффективность искусственной вентиляции легких [99, 150].

Влияние вируса на сердечно-сосудистую систему. Артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания ассоциированы с высоким риском летального исхода НКВИ. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводит к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II, которое вызывает острый респираторный дистресс синдром, развитие молниеносного миокардита и сердечной недостаточности [79, 95]. Механизмами острого повреждения миокарда вследствие инфицирования вирусом SARS-CoV-2 могут быть: повышение экспрессии протеина ACE2, «цитокиновый шторм» и гипоксемия [147, 154].

Вирус SARS-CoV-2 способен также влиять на структуру гемоглобина в эритроците, видоизменяя её. Это влечёт за собой нарушение кислородного обмена, диссоциацию железа, образование порфирина и повышение концентрации ферритина, что, в конечном счёте, вызывает усиление воспалительных процессов, гипоксию, гипоксемию, развитие ОРДС, и снижение функциональной активности систем органов [83].

Поражение мочеполовой системы. Специфической мишенью для вируса SARS-CoV-2 являются почки. После инфицирования у 40 % стационарных больных выявляются протеинурия и гематурия [109]. Развитие острой почечной недостаточности обусловлено интенсивным отложением компонента C5b-9 в канальцах почек [124]. Влияние SARS-CoV-2 на половую систему обусловлено высоким содержанием ACE2 в тестикулах – сперматогониях, интерстициальных клетках Лейдига и сустеноцитах [143]. Метаболизм фермента ACE2 экспрессируется также в женской репродуктивной системе и может быть потенциальной целью воздействия SARS-CoV-2 [101].

1.1.6. Неврологические проявления и последствия новой коронавирусной инфекции

Одним из наиболее тяжелых осложнений НКВИ считается поражение нервной системы. Вирус SARS-CoV-2 способен проникать в центральную нервную

систему (ЦНС) и провоцировать выраженные неврологические нарушения. Неврологические проявления НКВИ охватывают широкий спектр состояний: от головной боли и головокружения до инсультов, энцефалитов и полирадикулоневропатий [114].

Нейроинвазивные свойства SARS-CoV-2 также были подтверждены экспериментальными исследованиями, показавшими способность вируса проникать в головной мозг (ГМ) через обонятельные луковицы и вызывать воспаление в различных структурах ГМ, включая гипоталамус и мозжечок. Эти данные объясняют частые случаи потери обоняния и другие неврологические симптомы у пациентов с НКВИ [101].

Многие авторы особенно отмечают высокий тропизм вируса SARS-CoV-2 к тканям ГМ, некоторые считают мозг «органом мишенью» для этого вируса [44]. Дополнительно, обращает на себя внимание, что у 78-88 % больных с тяжелыми степенями тяжести НКВИ отмечаются признаки поражения центральной нервной системы: нарушения сознания, цереброваскулярные расстройства (головокружения, головной боли), гипогевзии и гипосмии, нарушения мозгового кровообращения, острый некротизирующей геморрагической энцефалопатии, острого энцефалита, а также наличие вируса в спинномозговой жидкости [1, 104, 114].

Некоторые исследователи склоняются к тому, что даже дыхательная недостаточность во время COVID19 может иметь центральный механизм, являясь следствием поражения клеток ГМ [108].

Чувствительность клеток головного мозга человека к SARS-CoV-2 была подтверждена экспериментально [152]. Большое количество рецепторов ACE2 располагается на клетках терминального нерва, расположенного рядом с обонятельным эпителием носа, во всех кровеносных сосудах лобной коры ГМ, а также на астроцитах [78]. SARS-CoV-2 распространяется по ткани ГМ в пириформную кору, базальные ганглии, средний мозг, гипоталамус. Следом поражаются черная субстанция среднего мозга, миндалевидное тело, гиппокамп и мозжечок. Происходит интенсивная гибель нейронов, развитие астроглиоза и

активация микроглии [44]. Выраженная гиперпродукция провоспалительных цитокинов в ткани ГМ происходит к 4 суткам, что вызывает развитие сильного локального нейровоспаления. Это влечёт за собой повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и повреждение механизмов нейропластичности [103, 139]. В случаях нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) вирусные частицы могут напрямую транспортироваться к ГМ. Многими исследователями доказана возможность повреждения эндотелиального слоя сосудов и увеличение проницаемости ГЭБ вследствие «цитокинового шторма» [75]. SARS-CoV-2 также может проникать в центральную нервную систему через лимфатическую систему путём инфицирования лейкоцитов и миграции с ними [77].

Психические нарушения. Воздействие вируса SARS-CoV-2 на нервную систему отражается и на психическом состоянии человека. Среди наиболее часто отмечаемых психических нарушений у пациентов с COVID-19 называют делирий (спутанность сознания), гипотимию, посттравматическое стрессовое расстройство, астению, повышенную тревожность и раздражительность, а также нарушения сна [129].

Делирий / спутанность сознания. Большая часть исследователей считают, что спутанность сознания (делирий) наступают у пациентов с тяжёлым течением заболевания и большим процентом поражения лёгочной ткани вследствие «цитокинового шторма» или как результат медикаментозной терапии [74, 117, 132]. Чаще делирий регистрируется у пациентов пожилого возраста и в состоянии гипоксии [71, 85, 87].

Депрессия. Расстройства эмоциональной сферы нередко входят в структуру постковидного синдрома. Они могут носить реактивный характер, выступая следствием индивидуальной реакции личности на перенесённое заболевание. Ряд исследователей также отмечает, что вирус способен стимулировать продукцию цитокинов, которые нарушают процессы возбуждения нейронов и тем самым приводят к формированию депрессивно-подобных синдромов. Кроме того, предполагается, что SARS-CoV-2 может воздействовать на серотонинергическую

систему головного мозга, что проявляется развитием гипотимии и депрессивных расстройств [81, 113, 136].

Часто появляются сообщения о развитии посттравматического стрессового расстройства у пациентов, выживших после тяжёлой степени тяжести НКВИ в течение 14-90 суток после госпитализации. Основной причиной развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) являются пребывание в палате интенсивной терапии и сама тяжесть течения заболевания, представляющая опасность для жизни и здоровья человека [70, 86, 118].

Астения. Пациенты, перенёвшие COVID-19 различной степени тяжести, нередко отмечают повышенную утомляемость, чувство усталости и быструю истощаемость. Некоторые авторы рассматривают астению, возникающую у таких пациентов, как следствие неспособности «сопротивляться» происходящим событиям и переживания собственного бессилия [89, 90]. Имеются также данные об органической природе развития астенических состояний. Это может быть связано с нарушением работы вегетативной нервной системы: ствол мозга экспрессирует большое количество АПФ-2, с которым связывается вирус SARS-CoV-2, что сказывается на общем тоне коры ГМ [79].

Тревога. Тревога, возникающая у пациентов после перенесённого COVID-19, может иметь различное происхождение. Имеются данные о повышенной восприимчивости к вирусу ядра ложа конечной полоски, что может выступать одним из факторов формирования генерализованной тревоги. Кроме того, цитокины способны активировать переднюю поясную кору, участвующую в регуляции эмоций, что также может способствовать развитию тревожности [146]. Существенную роль в возникновении тревожных состояний играют преморбидные личностные особенности и социальная ситуация развития человека. Опасения за собственную жизнь и здоровье, а также за благополучие близких усиливаются из-за активного освещения темы вируса в СМИ: особенно тревожащей является информация о смертности от COVID-19, тяжести последствий заболевания, высокой скорости передачи и отсутствии специфической терапии.

1.1.7. Когнитивные нарушения в структуре последствий новой коронавирусной инфекции

Когнитивные функции в силу своей сложной многоуровневой организации особенно уязвимы при различных патологических состояниях, в том числе при инфекционных заболеваниях. Выделяют три степени нарушения: легкие, умеренные и тяжелые [62, 92]. Легкие когнитивные нарушения характеризуются незначительным снижением когнитивных функций, которое обнаруживается только при выполнении сенсibilизированных проб и не влияет на повседневную деятельность. Такие пациенты могут жаловаться на эпизодическую забывчивость и утомляемость при интенсивной умственной работе. Для подтверждения наличия когнитивного снижения в этих случаях используют высокочувствительные нейропсихологические пробы.

Умеренные когнитивные нарушения проявляются снижением одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с предшествующим уровнем, выходящим за рамки нормативных показателей, но не приводящим к утрате самостоятельности в повседневной жизни. Такие нарушения могут быть субъективно ощущаемы пациентом или заметны окружающим и подтверждаются объективными методами исследования. В то же время они не вызывают профессиональной или социальной дезадаптации [125, 128]

Тяжелые когнитивные нарушения вызывают значительные трудности в выполнении повседневных задач, лишая пациента независимости и самостоятельности в таких сферах, как работа, хобби, семейные роли, взаимодействие с окружающими (например, с врачом), управление автомобилем, использование компьютера и бытовой техники, а также личное обслуживание. Если нарушения затрагивают только одну когнитивную функцию – речь идет о тяжелой афазии, агнозии, апраксии. В случае же одновременного поражения нескольких функций диагностируют синдром деменции [67, 93].

Теория о том, что НКВИ может вызывать долгосрочные когнитивные нарушения, подтверждается несколькими исследованиями, показывающими связь

между инфекциями, вызванными вирусами герпеса человека, и риском развития деменции в более позднем возрасте [144]. Нейродегенерация могла возникнуть через много лет после вирусных инфекций ЦНС, что, по мнению некоторых исследователей, имело место при летаргическом энцефалите, когда экстрапирамидные симптомы появились спустя долгое время после выздоровления от испанского гриппа в 1918 году [116]. Доказано, что воспаление является фактором риска стойкого снижения когнитивных функций у выживших после острого респираторного дистресс синдрома или сепсиса [97, 122]. Кроме того, высокие уровни цитокинов во время «цитокинового шторма» предсказывают возникновение атрофии гиппокампа [110]. Нами был проведен мета-анализ исследований когнитивных функций пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Глобальная когнитивная функция.

Среди исследований, в которых использовалась оценка глобальной когнитивной функции, были выявлены когнитивные нарушения у части пациентов. Процент пациентов с глобальными когнитивными нарушениями колебался от 15% в исследовании Б. Ван Ден Борст и др. [140], до 80% в исследовании Ф. Алеманно и др. [65]. МоСА был наиболее распространенным тестом для оценки глобальной когнитивной функции, и среди тех, кто сообщал о среднем и стандартном отклонении баллов, результаты варьировались от $15,90 \pm 6,9$ до $26,50 \pm 2,90$ у пациентов через 1 месяц после госпитализации [65, 120]. В крупнейшем исследовании глобальной когнитивной функции 25,4% из 185 пациентов [84] имели когнитивные нарушения, определяемые как общий балл МоСА <24 баллов через 3-4 недели после выписки из отделения интенсивной терапии. Раман и др. сообщают, что 28% пациентов имели общий балл МоСА ниже установленного порогового значения <26 по сравнению с 17% (5/30) в контрольной группе. Однако средний балл МоСА у пациентов существенно не отличался от контрольной группы [127]. Сравнивая пациентов со здоровыми из контрольной группы, П. Ортелли и его коллеги [121] обнаружили, что средний балл был значительно ниже для выборки среди постковидных пациентов (17,8 против 26,8 по МоСА). Используя как МоСА,

так и MMSE, Ф. Алеманно и его коллеги [65] классифицировал 19,6% пациентов как имеющих когнитивный дефицит на основе общей оценки MMSE и 73,2% на основе общей оценки MoCA. Они также сообщили о более высоких показателях у более молодых пациентов и у тех, кто проходил наиболее агрессивную оксигенотерапию/респираторную терапию.

Внимание и исполнительная функция. Нами были проанализированы семь исследований, где оценивали внимание или исполнительную функцию либо с помощью субтестов глобальных когнитивных шкал (MMSE, MoCA), либо с использованием специфических нейропсихологических тестов (например, компьютеризированных задач на внимательность). Во всех исследованиях был обнаружен некоторый дефицит исполнительных функций или внимания [66, 72, 120, 121, 127, 148], а также все исследования, в которых изучались исполнительные функции, выявили дефицит внимания [65, 66, 72, 120, 121, 127, 148, 155].

В исследованиях М. Альмерия и др. [68] только у одного пациента (2,9%) была обнаружена сниженная скорость обработки информации (Тест следа А) и нарушение торможения (интерференция Струпа), в то время как у двух пациентов (5,7%) были патологические показатели в тесте, который измеряет разделенное внимание и визуальное сканирование (тест модальностей символьных цифр). У трех участников (8,6%) были трудности с когнитивной гибкостью (Тест прокладывания пути, часть Б) и концентрацией внимания («Тест повторения цифр в обратном порядке».).

В трех исследованиях пациентов тестировали с помощью Батарей лобной дисфункции (FAB) [72, 120, 121], которая оценивает различные аспекты управляющих функций, таких как беглость речи, торможение, концептуализация. Во всех трех исследованиях были обнаружены аномально низкие баллы исполнительской функции разной степени выраженности. Ф. Негрини и др. [120] обнаружили отклонения от нормы только у одного пациента (11,1%), в то время как В. Бод и соавторы обнаружили аномальные показатели у 8/13 пациентов (61%) [72].

В четырех исследованиях были обнаружены нарушения беглости речи и языковых задач. В. Бод и др. [72] обнаружили дефицит лексической беглости, в то

время как Ф. Негрини и соавторы [120] и М. Альмерия и соавторы [66] обнаружили патологическую фонематическую беглость у 11% пациентов.

Объем памяти. Четыре исследования включали целенаправленное исследование памяти [65, 66, 72, 120], в трех из них были обнаружены нарушения [65, 72, 124]. В исследовании М. Альмерия и др. [66] только у одного пациента (2,9%) в тесте на вербальную память были обнаружены низкие баллы, в то время как в двух других исследованиях сообщалось о дефиците кратковременной памяти [65, 120, 148].

Речь. Пять пациентов (16,7%) в исследовании М. С. Ву и соавторов испытали субъективное снижение беглости речи и трудности подбора слов, и это нашло объективное подтверждение в языковых заданиях Телефонного интервью для оценки когнитивного статуса (ТИКС) для исследования речи. Авторы обнаружили значительное снижение результатов в пробах на исследование функции речи по сравнению со здоровым контролем, но не предоставили конкретного числового значения [148].

Зрительно-пространственная функция. В четырех исследованиях изучалась зрительно-пространственная функция [66, 72, 155]. В. Бод и др. [72] обнаружили нарушения зрительно-пространственных функций при тестировании с МоСА, в то время как В. Раман и соавторы [127] обнаружили, что зрительно-пространственная область была нарушена у 40% пациентов с НКВИ по сравнению с 16% в контрольной группе при тестировании с МоСА. Х. Чжоу и соавторы [155] не обнаружили существенной разницы между пациентами с НКВИ и контрольной группой при тестировании с помощью Теста прокладывания пути, части В. Исследовании М. Альмерия и соавторов [66] не обнаружили аномалий при тестировании зрительного воспроизведения с помощью шкалы памяти Векслера и зрительно-пространственной организации (комплексный тест Рея-Остеррита – копия).

1.1.8. Лонг-Ковид: современные представления, клинические проявления и основные направления изучения

Лонг-Ковид, или постковидный синдром, стал одной из наиболее значимых тем исследований в последние годы. Этот синдром представляет собой совокупность симптомов, которые сохраняются у пациентов в течение длительного времени после перенесенного НКВИ. Симптомы Лонг-Ковида включают хроническую усталость, когнитивные нарушения, депрессию, тревожные расстройства, мышечные боли и другие проявления, которые могут существенно ухудшать качество жизни пациентов [129]. Исследования показывают, что Лонг-Ковид может затрагивать до 80% пациентов, перенесших НКВИ, причем симптомы могут сохраняться на протяжении нескольких месяцев или даже лет. Особую опасность представляет влияние Лонг-Ковида на когнитивные функции, так как пациенты часто сообщают о проблемах с памятью, концентрацией внимания и обработкой информации. Эти симптомы могут привести к значительным трудностям в повседневной жизни, особенно у тех, кто занят умственной деятельностью. Другие исследователи выдвигают гипотезу о том, что Лонг-Ковид связан с аутоиммунными реакциями, при которых иммунная система атакует собственные клетки и ткани организма, ошибочно распознавая их как патогены. Это может привести к разнообразным клиническим проявлениям, включая психиатрические и когнитивные нарушения, а также симптомы хронической усталости [70].

Одним из ключевых аспектов Лонг-Ковида является его влияние на психическое здоровье. Пациенты часто испытывают повышенную тревожность, депрессию, ПТСР и другие психические расстройства. Эти симптомы могут быть обусловлены как прямым воздействием вируса на нервную систему, так и психологическими факторами, связанными с переживанием болезни, социальной изоляцией и страхом за свою жизнь и здоровье. Многие пациенты сообщают, что даже после выздоровления их психическое состояние остаётся нестабильным, что

требует длительного психотерапевтического и медикаментозного вмешательства [129].

Актуальной задачей медицинских исследований является поиск и внедрение методов диагностики и терапии для Лонг-Ковида. В настоящее время используются различные стратегии для реабилитации пациентов, имеющих данный синдром, включая физическую и когнитивную реабилитацию, а также меры психосоциальной поддержки. Несмотря на это, оценка их эффективности продолжается, и требуется проведение дополнительных исследований для разработки более действенных программ восстановления и помощи пациентам, страдающим от длительных последствий НКВИ [70].

1.2. Медицинская реабилитация: историческое развитие и современные концепции

Понятие реабилитации зародилось задолго до появления современной медицинской науки, однако настоящий импульс к его развитию человечество получило лишь в первой половине прошлого столетия, когда волны мировых войн поставили перед врачами задачу вернуть в общественную жизнь огромное число инвалидизированных раненых. Тогда же возникла идея системного восстановления не только тела, но и профессиональной пригодности человека, что в СССР выразилось в создании первых специализированных центров трудовой терапии в Сестрорецке и Кисловодске. С нарастанием технологического прогресса акцент постепенно сместился с изолированного ухода к активной интеграции пациента в социум, и уже в семидесятые годы прошлого века разработчики методик начали говорить о необходимости мультидисциплинарных бригад, куда помимо врачей-физиотерапевтов входили кинезиотерапевты, логопеды, психологи, специалисты по трудовому обучению и даже социальные работники, обеспечивавшие преемственность между больницей и домашней обстановкой.

Современное определение, предложенное Всемирной организацией здравоохранения, подчёркивает, что реабилитация – это непрерывный процесс оптимизации физических, сенсорных, интеллектуальных и психосоциальных

возможностей личности, направленный на достижение для неё максимально возможной независимости, самоопределения и участия в жизни общества. Именно такое понимание в мае 2023 года закреплено в резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения, где особое внимание уделено тому, что свыше половины населения планеты не получает нужной помощи в полном объёме. В отечественной научной традиции дополнительно подчёркивается, что конечная цель реабилитации – не просто устранить дефект, а сформировать условия, при которых больной сможет пользоваться своими восстановленными навыками в реальной среде: дома, на работе, в учебном заведении или на спортивной площадке. Именно поэтому российские клиники активно развивают выездные команды и внедряют индивидуализированные планы, рассчитанные на продолжение терапии после выписки. [31]

На практике выделяют следующие базовые реабилитационные задачи: во-первых, необходимо вернуть пациенту полный или частичный объём утраченной двигательной активности [90], во-вторых, восстановить когнитивные функции, включая внимание, память и способность к планированию, и обеспечить психоэмоциональную устойчивость, без которой любой моторный успех может оказаться кратковременным. Для реализации этих задач используются четыре больших направления, которые давно переплелись между собой.

Физическое восстановление остаётся основным, и здесь актуальны как классические методы лечебной гимнастики, массажа и механотерапии, так и роботизированные комплексы на основе экзоскелетов, где каждый шаг пациента синхронизируется с электромиографической активностью мышц, что, по данным курируемых исследований, ускоряет формирование правильных моторных стереотипов и повышает показатели ходьбы уже после трёх недель тренировок [23].

Неврологи нередко подчёркивают, что успешное движение невозможно без адекватной работы коры головного мозга. Поэтому когнитивная реабилитация сегодня опирается на принципы нейропластичности, то есть способности нейронов образовывать новые связи в ответ на повторяющийся стимул. Клинические наблюдения подтверждают, что гибкость нейронных цепей особенно велика в

первые месяцы после инсульта или тяжёлой инфекции, однако сохраняется и позже при условии правильно дозированной нагрузки. Для тренировки памяти и внимания используются компьютерные программы с адаптивным уровнем сложности, системы виртуальной реальности, а также методики «геймификации», когда пациент вовлекается в игровой процесс и не замечает, как выполняет сотни повторений [18, 20, 23].

Следующий важный аспект – психосоциальная адаптация. Пандемия НКВИ показала, насколько уязвима эмоциональная сфера даже у людей без преморбидной психиатрической отягощённости: высокий уровень тревоги, длительная изоляция и опасения перед возможным ухудшением здоровья требуют обязательного подключения клинического психолога, использующего когнитивно-поведенческий подход, техники майндфулнес и групповые сессии поддержки. Практика последних лет свидетельствует, что пациенты, получающие психологическую помощь параллельно с физическими процедурами, достоверно чаще возвращаются к прежнему уровню социального функционирования [126, 145].

Четвёртая составляющая, которую всё чаще выносят в отдельное направление – профессиональная реадаптация. Возвращение к работе требует не только медицинского допуска, но и учёта реальных условий труда. В этом смысле эрготерапевты становятся связующим звеном между медицинским и социальным секторами: они выезжают на предприятие, анализируют производственный процесс, предлагают модификацию оборудования или графика, а иногда сопровождают переобучение на новую специальность. В российской действительности особую роль здесь играют государственные центры занятости, которые после реформ конца двухтысячных годов получили возможность финансировать переучивание граждан с инвалидностью, беря на себя часть затрат работодателя.

Технологический прогресс существенно расширяет инструментарий реабилитационной системы. Распространение телемедицинских платформ позволяет специалистам контролировать пациента на расстоянии: через защищённое видеосоединение врач корректирует упражнения, физический

терапевт оценивает объём движения, а психолог отслеживает эмоциональный фон. Проект единой цифровой среды здравоохранения, активная фаза которого пришлась на 2024 год, предусматривает стопроцентное подключение государственных клиник к региональным центрам телемедицинских консультаций, что особенно важно для труднодоступных территорий. При этом мобильные приложения делают возможной так называемую «домашнюю телеметрию», когда пациент в реальном времени передаёт данные о частоте сердечных сокращений, насыщении крови кислородом и количестве пройденных шагов, а искусственный интеллект генерирует подсказки, но окончательное решение о коррекции программы всегда принимает врач.

Наряду с дистанционными технологиями уверенно укрепляют позиции методы, использующие таргетированное воздействие на центральную нервную систему. Транскраниальная магнитная стимуляция, которая ещё десять лет назад считалась исследовательским инструментом, вошла в отечественные клинические рекомендации по восстановлению двигательной функции и по лечению депрессивных расстройств у пациентов после инсульта. Механизм метода связывают с модуляцией синаптической пластичности и усилением корковой возбудимости вокруг очагов поражения [3]. Параллельно растёт интерес к технологиям биологической обратной связи: комбинированные тренажёры с силовыми платформами и сложной системой датчиков позволяют пациенту видеть на экране, как изменяется активность его дыхательных и постуральных мышц, что формирует быстрый перенос навыков в бытовые ситуации и снижает риск повторного обострения [23].

Пандемический кризис, каким бы парадоксальным это ни казалось, стал катализатором для ускорения этих реформ. Число людей, нуждающихся в комплексной реабилитации после перенесённой инфекции, выросло кратно, и перед практической медициной встала задача за короткий срок создать протоколы, способные учитывать многообразие постковидных проявлений – от мышечной слабости до когнитивных нарушений. Опыт показал: успех достигается там, где команда объединяет невролога, физиотерапевта, психиатра, специалиста по

лечебной физкультуре, диетолога и социального работника, а сам пациент становится активным партнёром, получая понятные цели и цифровые инструменты для самоконтроля.

Особый интерес представляет интеграция носимых устройств, которые фиксируют двигательную активность, качество сна и вариабельность сердечного ритма: по мере накопления больших массивов данных исследователи выявляют закономерности, помогающие прогнозировать динамику восстановления и своевременно корректировать нагрузку. Вместе с тем стремительная цифровизация порождает вопросы нейроэтики, связанные с конфиденциальностью биометрической информации и возможностью манипуляции мотивацией человека посредством алгоритмов, что становится предметом отдельного дискурса на стыке медицины, права и философии [57].

Итак, реабилитация прошла путь от патерналистского ухода до высокотехнологичной, персонализированной дисциплины, где пересекаются фундаментальные знания о нейропластичности, достижения инженерной мысли и тонкая работа с психикой. При всём разнообразии методик главной ценностью остаётся человек с его уникальными потребностями, и именно вокруг него выстраивается целостная стратегия, включающая раннее вмешательство, непрерывное сопровождение и социальную реинтеграцию. Быстрые изменения указывают на необходимость постоянного обновления доказательной базы, чтобы каждый новый шаг опирался на проверенные данные, а не на догадки, и в этом смысле перед исследователями стоит задача не только внедрять новшества, но и отслеживать их долгосрочную эффективность, учитывая региональные и культурные особенности отечественного здравоохранения.

1.3. Теоретические основы нейрореабилитации

Истоки нейрореабилитации прослеживаются в послевоенной Европе и Северной Америке, где рост выживаемости после черепно-мозговых травм и инсультов вынудил медиков искать способы системного восстановления пациентов. Тогда стали формироваться команды, объединяющие невролога, физического

терапевта и психотерапевта, а в отечественной практике эту идею поддерживали первые нейрохирургические санатории, где учёные-фронтовики экспериментировали с гимнастикой и трудовыми мастерскими, фиксируя, что регулярная активность ускоряет повторное обучение движению и повышает моральный дух пациентов. Постепенно клиницисты осознали ведущую роль нейропластичности и перешли от пассивного ухода к активным технологиям: ещё в семидесятые годы зарубежные лаборатории публиковали результаты о способности коры головного мозга перестраиваться при многократном повторе сенсомоторных стимулов, а в отечественных НИИ появлялись первые программы так называемой кинезотерапии, где упор делался на задачно-ориентированные упражнения, выполняемые под контролем электроэнцефалографии, что позволяло регистрировать раннее вовлечение периферических зон в новое движение.

В современном толковании нейрореабилитация рассматривается как непрерывный комплекс клинических и психосоциальных вмешательств, нацеленных на оптимизацию функционирования человека во взаимодействии с его средой. Эта формулировка закреплена в фактических материалах Всемирной организации здравоохранения и была одобрена резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения в двадцать третьем году, где отдельно подчёркнута потребность в расширении доступа к реабилитационным услугам в странах с переходной экономикой [141]. Цель специалиста – вернуть пациенту способность участвовать в социальной жизни настолько полно, насколько это позволяет оставшийся неврологический резерв; симптоматическое улучшение без долгосрочной интеграции сегодня считается недостаточным результатом.

Первая и, вероятно, самая осязаемая для пациента сторона работы – восстановление двигательной сферы [139]. Лечебная гимнастика, мануальные приёмы и аппаратная физиотерапия по-прежнему остаются ядром процесса, однако к ним добавились роботизированные системы на основе экзоскелета, БОС терапия, виртуальная реальность [10, 23, 57].

Когнитивная реабилитация вышла за пределы бумажно-карандашных методик и сегодня опирается на программные комплексы, способные динамически

регулировать сложность задач [80]. В ряде случаев специалисты дополняют цифровой тренинг классическими материалами (журналы, книги, разрезные пособия, конструкторы), чтобы обеспечить перенос навыка в повседневную активность, однако именно адаптивные алгоритмы позволяют точно дозировать нагрузку и избегать феномена выученной беспомощности.

Отдельная линия – психотерапевтическая поддержка. Исследования мультидисциплинарных программ свидетельствуют, что регулярные сессии когнитивно-поведенческой терапии, включённые в реабилитационный график, сокращают госпитальный этап и увеличивают долю пациентов, возвращающихся к трудовой деятельности, по сравнению с группами, получавшими только физическое вмешательство; ключевым механизмом считают формирование внутреннего локуса контроля и снижение уровня катастрофизации [16]. На практике это означает, что объяснение принципов нейропластичности и совместное целеполагание повышают комплаентность к упражнениям так же эффективно, как фармакологическая коррекция настроения.

Пандемия НКВИ ускорила цифровизацию отрасли: удалённые платформы обеспечивают наблюдение за пациентом без визита в клинику, позволяя проводить видеоконтроль упражнений, оценивать когнитивные тесты и поддерживать мотивацию через групповые чаты.

Территория интерфейса между технологией и нейробиологией активно пополняется транскраниальной магнитной стимуляцией. Метаанализы указывают, что низкочастотная стимуляция неоторного полушария и высокочастотная стимуляция поражённой стороны ускоряют восстановление пирамидных функций при раннем инсульте; выраженность эффекта зависит от временного окна, причём лучший прогноз фиксируется у пациентов, демонстрирующих сохранение моторных вызванных потенциалов уже на первой неделе болезни [3].

Нельзя упускать социальное измерение. Потеря работы, снижение дохода и изменение семейных ролей нередко оказываются более болезненными, чем физический дефицит [33]. Именно поэтому социальные работники и эрготерапевты оценивают бытовое окружение, адаптируют кухню и санузел, подбирают

вспомогательные средства и взаимодействуют с работодателем, предлагая изменить график или содержание труда. Эмпирические данные из многоцентровых исследований подтверждают, что комплексная модель сопровождения увеличивает вероятность сохранения занятости через год после инсульта более чем на тридцать процентов по сравнению со стандартной выпиской без социального патронажа.

Обратной стороной успеха становится кадровый разрыв: в некоторых российских регионах на одного специалиста приходится десятки тысяч жителей. Это обязывает развивать дистанционное наставничество и гибридные форматы обучения, где федеральные центры консультируют районные больницы, а практические навыки отрабатываются через смешанные курсы с очными модулями [57].

Таким образом, современная нейрореабилитация – это не набор разрозненных процедур, а многоуровневая система, где исторический опыт конвертируется в персонализированные программы на стыке биомеханики, когнитивной психологии и социальной поддержки. Принципы раннего начала, интенсивности, смысловой насыщенности задания и обязательной обратной связи подкреплены данными нейровизуализации и клинических испытаний, а стремительное развитие технологий только расширяет диапазон инструментов, доступных врачу и пациенту [20]. Столь сложная структура требует постоянного обновления знания и междисциплинарного диалога, однако именно она обеспечивает тот уровень качества жизни, который отделяет реабилитацию как науку от простого послеоперационного ухода.

1.4. Современные подходы к когнитивной реабилитации

Нейропсихология продолжает уверенно развиваться как сравнительно молодая научная дисциплина, чей теоретический фундамент и практический инструментарий постоянно обогащаются новыми данными. В отечественной традиции эта наука прочно опирается на концепцию системной динамической локализации высших психических функций (ВПФ), разработанную Л.С. Выготским и А.Р. Лурией. Эта теория предлагает нам принципиально важный

взгляд: каждая психическая функция обеспечивается не отдельным изолированным участком мозга, а представляет собой результат слаженной работы всего мозга как единого целого. При этом каждая конкретная мозговая структура вносит в реализацию функции свой уникальный, специфический вклад [12]. Таким образом, нейрофизиологической основой любой ВПФ выступает сложная система взаимосвязанных звеньев. Эти звенья могут быть анатомически удалены друг от друга, но их функциональное единство обеспечивается плотной сетью нейронных связей, формирующих динамическую рабочую констелляцию [51].

Внутри такой функциональной системы мы можем выделить два основных типа звеньев. Первые – это так называемые «жесткие» звенья. Их целостность и корректная работа абсолютно необходимы для осуществления функции; если они повреждены, функция неизбежно страдает или становится невозможной. Второй тип – «подвижные» звенья. Они обладают большей гибкостью и могут временно включаться в работу системы или выключаться из нее. Эта динамика зависит от текущего состояния организма (например, уровня утомления, бодрствования) и изменяющихся условий внешней среды, обеспечивая адаптивность психической деятельности [22, 32].

Практическая работа нейропсихолога начинается с комплексного обследования пациента. Это не просто количественная оценка нарушений, но прежде всего качественный анализ, проводимый в строгом соответствии с принципами синдромного, или факторного, анализа. Сам термин «нейропсихологический фактор» в этом контексте понимается как базовый структурный компонент ВПФ. Каждый такой фактор обеспечивается определенным нейрофизиологическим механизмом, локализованным в относительно ограниченной области мозга. Выявив в ходе обследования конкретный нарушенный фактор, специалист получает ключ к пониманию всей структуры нейропсихологического синдрома. Это понимание, в свою очередь, служит основанием для топической диагностики – определения места и характера поражения мозга [40].

Стоит признать, что классификация нейропсихологических факторов до сих пор остается предметом научной дискуссии. В рамках нашего исследования мы будем придерживаться хорошо зарекомендовавшей себя классификации, предложенной Е.Д. Хомской. Она выделяет семь основных групп факторов, характерных для взрослого человека. Первую группу составляют модально-неспецифические факторы. Они связаны с деятельностью срединных неспецифических структур мозга и определяют такие фундаментальные характеристики нервных процессов, как их инертность или подвижность, уровень активации или дезактивации, степень спонтанности или аспонтанности психической деятельности. Вторая группа – это модально-специфические факторы. Они обеспечиваются работой конкретных анализаторных систем: зрительной, слуховой, кожно-кинестетической, двигательной. Их материальной основой служат вторичные зоны коры больших полушарий, составляющие корковые представительства соответствующих анализаторов. Третья группа включает факторы, связанные с функционированием ассоциативных, или третичных, областей коры. Эти области, такие как префронтальная кора и височно-теменно-затылочная область, ответственны за интеграцию информации от разных анализаторных систем, обеспечивая сложные формы познавательной деятельности и сознания. Четвертая группа представлена полушарными факторами. Они отражают особенности работы левого и правого полушарий головного мозга как целостных систем, определяя характерные для каждого полушария стратегии обработки информации. Это проявляется в преобладании абстрактно-логического или конкретно-образного мышления, сукцессивной (последовательной, пошаговой) или симультанной (одномоментной, целостной) организации психических процессов, произвольной или непроизвольной регуляции деятельности. Пятая группа – факторы межполушарного взаимодействия. Они обеспечивают слаженную работу обоих полушарий, их координированное взаимодействие, и связаны прежде всего с функционированием структур мозолистого тела, основного комиссурального пути. Шестая группа объединяет факторы, связанные с работой глубинных подкорковых структур мозга (базальных

ганглиев, таламуса и др.). Эти структуры обеспечивают сложную двигательную координацию и тоническую регуляцию, являясь неспецифическим базисом для всего психического функционирования. Наконец, седьмую группу составляют общемозговые факторы. Они связаны с глобальными процессами, обеспечивающими жизнедеятельность всего мозга в целом: церебральным кровообращением, ликвородинамикой, гуморальной регуляцией и сложными биохимическими процессами [58].

Выявление ведущего нарушенного фактора, в свою очередь, позволяет провести синдромный анализ выявленных нарушений, предполагающий не просто фиксацию отдельных ошибок пациента, а выявление их общего психологического механизма. Нейропсихологический синдром - закономерное сочетание нарушений ВПФ, обусловленное единым нарушенным нейропсихологическим фактором. Однако при исследовании пациентов с негрубыми, диффузными, функциональными или постинфекционными нарушениями нередко оказывается недостаточным описание только отдельных синдромов. В таких случаях особое значение приобретает более широкий диагностический конструкт — метасиндром.

Под метасиндромом можно понимать целостный комплекс взаимосвязанных нейропсихологических нарушений, который объединяет несколько синдромных проявлений и отражает не изолированное поражение одной мозговой зоны, а системное изменение работы функциональных блоков мозга. Он позволяет описать общую структуру когнитивного дефицита, когда нарушения проявляются в разных психических функциях, но имеют общую функциональную направленность, при этом не является механической суммой отдельных симптомов или результатов тестов.

Метасиндромный подход помогает определить ведущие механизмы нарушений, что особенно важно при отсутствии грубой очаговой неврологической симптоматики. Использование данного подхода особенно значимо при разработке персонифицированных программ нейропсихологической реабилитации, поскольку позволяет перейти от описания отдельных нарушенных функций к пониманию

общей структуры когнитивного дефицита и выбору наиболее значимых направлений коррекционного воздействия [39].

В то же время, зная топоику поражения головного мозга (например, по данным нейровизуализации), опытный нейропсихолог может с высокой долей вероятности предположить характер ожидаемых когнитивных нарушений у конкретного пациента. Это знание позволяет оптимизировать процесс диагностики. В ходе комплексного нейропсихологического обследования специалист целенаправленно фокусирует свое внимание на тех функциях, которые с наибольшей вероятностью пострадали. Он подбирает разномодальные пробы (зрительные, слуховые, тактильные), специально направленные на исследование этих уязвимых функций, и может повышать сенсифицизацию заданий (увеличивать их сложность или скорость предъявления) для выявления скрытых, компенсированных дефектов. Такой адресный подход не только существенно повышает точность диагностики, но и позволяет сделать ее более экономичной по времени, что особенно важно в клинической практике [46].

Центральная задача когнитивной реабилитации заключается в восстановлении или компенсации нарушенных повседневных навыков пациента, которые утрачены или ограничены вследствие когнитивного дефицита. Ее конечная цель — максимально возможное возвращение человека к полноценной жизни, повышение его способности участвовать в значимой деятельности (работе, учебе, социальном взаимодействии, самообслуживании), несмотря на сохраняющиеся трудности в одной или нескольких когнитивных сферах. В последние годы произошел значительный сдвиг в понимании того, как должна быть организована эффективная когнитивная реабилитация. Ключевым стало внедрение мультидисциплинарного подхода, где различные специалисты (неврологи, психиатры, физиотерапевты, эрготерапевты, логопеды, клинические психологи) работают вместе как единая команда. При этом ведущая роль в разработке и непосредственном проведении мероприятий, направленных именно на

восстановление когнитивных функций, закономерно принадлежит нейропсихологу [34].

Специфические методы нейропсихологической реабилитации строятся на фундаменте теории о структурно-функциональной модели мозга как материальном субстрате психики. Они адресно воздействуют на те участки коры головного мозга, которые ответственны за реализацию утраченной или ослабленной функции и которые оказались повреждены или функционально блокированы (например, вследствие нейровоспаления при постковидном синдроме). Одновременно с этим активизируются сохраненные, интактные зоны мозга. Такой двойной механизм воздействия – стимуляция пострадавших областей и мобилизация ресурсов здоровых тканей – мощно запускает и поддерживает процессы нейропластичности. Мозг начинает перестраиваться, формируя новые функциональные связи и компенсаторные сети [6]. Исходя из этого, становится ясно, что тщательное составление индивидуального «когнитивного профиля» пациента, перенесшего НКВИ, и точное определение мишеней для нейрокоррекции (НК) – это не просто формальный этап, а важнейшие задачи. Их успешное решение является необходимым условием для разработки научно обоснованной, персонализированной и, следовательно, максимально эффективной реабилитационной программы для этой быстро растущей группы пациентов.

Таким образом, нейропсихология, базирующаяся на принципах системной динамической локализации ВПФ, не только сохраняет свою теоретическую и практическую актуальность, но и активно развивается. Этот подход предоставляет нам неоценимый инструментарий для глубокого понимания сложных механизмов нарушения психических функций при разнообразных поражениях мозга, включая последствия нейроинфекций. Более того, он служит надежной основой для разработки научно обоснованных, эффективных стратегий диагностики и, что особенно важно, реабилитации. Последнее имеет прямое и решающее значение для улучшения качества жизни пациентов, помогая им преодолевать ограничения, наложенные болезнью.

В контексте постковидных когнитивных расстройств нейропсихологическая реабилитация приобретает ключевое значение. Ее центральная задача — целенаправленная активизация процессов нейропластичности. Именно нейропластичность лежит в основе удивительной способности мозга адаптироваться к возникшим повреждениям, находить обходные пути (компенсаторные механизмы) и постепенно восстанавливать утраченные когнитивные способности [34].

Занятия по нейрокоррекции представляют собой тщательно структурированную систему специальных заданий и упражнений. Они направлены не только на прямое восстановление пострадавших функций (реституция), но и на выработку новых стратегий для их замещения (компенсация). Подбор этих заданий — процесс глубоко индивидуальный. Он требует обязательного учета качества и глубины выявленного когнитивного дефекта (например, специфики нарушений памяти, внимания или управляющих функций), общего соматического состояния пациента (уровня энергии, наличия астении) и его актуального эмоционального фона (наличия мотивации, тревоги, депрессивных симптомов) [6].

Физиотерапевтические методики занимают важное место в комплексной когнитивной реабилитации. Они способствуют общему повышению когнитивного тонуса и функциональной активности мозга. Такие методы, как ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (pTMC) или транслингвальная электростимуляция (ТЛНС), оказывают неинвазивное модулирующее воздействие на корковые и подкорковые структуры. Это стимулирует работу нейрональных сетей, активизирует естественные саногенетические (оздоровительные) процессы и напрямую способствует усилению способности мозга к формированию новых синаптических связей — основы обучения и памяти. Важно отметить, что эти методы демонстрируют эффективность не только в отношении когнитивных нарушений как таковых, но и при сопутствующих постковидных состояниях, таких как депрессия, тревожные расстройства и выраженные расстройства памяти [23].

Психологическое сопровождение является неотъемлемой и критически важной составляющей нейропсихологической реабилитации. Оно включает систематическую работу с самим пациентом, направленную на снижение патологически повышенного уровня тревожности, стабилизацию эмоционального состояния (настроения), повышение уровня комплаентности (готовности следовать рекомендациям) и, что особенно значимо, формирование и поддержание устойчивой мотивации на длительный и часто непростой реабилитационный процесс. Активное использование элементов когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) помогает пациентам научиться справляться с навязчивыми страхами и сомнениями, преодолевать дезадаптивные стереотипы мышления (например, катастрофизацию или ощущение бесперспективности), которые могут серьезно тормозить прогресс в реабилитации [9]. Не менее важна и просветительская, поддерживающая работа с родственниками и близкими друзьями пациента. Именно они зачастую становятся основными помощниками и неформальными «реабилитологами» в повседневной жизни, и их информированность, понимание природы нарушений и обучение правильным стратегиям поддержки и общения напрямую влияют на успешность восстановления и психологический климат вокруг пациента.

1.4.1. Когнитивная реабилитация пациентов с последствиями новой коронавирусной инфекции

Современные научные данные убедительно свидетельствуют о высокой эффективности специализированных программ когнитивной реабилитации для пациентов, столкнувшихся с длительными последствиями НКВИ, часто обозначаемыми как Лонг-Ковид. Эти комплексные программы восстановления сознательно интегрируют как собственно когнитивные, так и важные физические аспекты восстановительного процесса. К числу наиболее значимых компонентов подобных программ традиционно относят нейропсихологическую коррекцию (нейрокоррекцию), применение технологий биологической обратной связи, а также использование физиотерапевтических методик, среди которых особого упоминания

заслуживает ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (pTMC) [59]. Каждый из этих подходов обладает своим уникальным механизмом воздействия и вносит вклад в общий результат.

Нейрокоррекция представляет собой систематическую работу, включающую специально подобранные задания и упражнения. Они нацелены на восстановление нарушенных звеньев высших психических функций. Сюда входит кропотливая работа над улучшением отдельных аспектов памяти (как кратковременной, так и долговременной), расширением объема и повышением устойчивости внимания, увеличением времени его концентрации, совершенствованием фонематического слуха, а также развитием других ключевых когнитивных процессов. Современная практика активно использует компьютерные программы, которые обладают важным свойством адаптивности: они автоматически подстраивают уровень сложности предлагаемых заданий под актуальные возможности пациента. Это позволяет постепенно, шаг за шагом, усложнять задачи по мере прогресса. Конкретные упражнения могут варьироваться: от запоминания и последующего воспроизведения словесных или зрительных рядов, решения арифметических примеров разной степени сложности, до выполнения логических операций и анализа пространственных отношений. Такие регулярные тренировки выполняют двойную функцию: они не только способствуют непосредственному улучшению тренируемых когнитивных функций, но и выступают мощным стимулом для активизации глубинных процессов нейропластичности головного мозга [38]. Критически важным аспектом нейрокоррекции является принцип экологичности. Это означает, что специалисты стремятся максимально приблизить содержание тренировочных заданий к тем реальным когнитивным задачам, которые пациент ежедневно решает в своей обычной жизни и быту. Такой подход значительно ускоряет процесс возвращения пациента к независимому самообслуживанию и успешной реадaptации в социальной среде, делая реабилитацию не просто упражнением, а частью реальной жизни.

Технологии биологической обратной связи (БОС) предлагают пациентам уникальную возможность научиться лучше осознавать и, что особенно ценно,

сознательно контролировать собственные физиологические процессы, лежащие в основе когнитивной деятельности. Метод базируется на применении высокочувствительных датчиков, которые в режиме реального времени регистрируют ключевые физиологические показатели. К ним относятся частота сердечных сокращений (ЧСС), показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ), отражающие электрическую активность различных зон мозга, а также уровень мышечного тонуса (электромиография, ЭМГ). Получаемые данные визуализируются для пациента в доступной форме (графики, звуковые сигналы, анимация), превращаясь в своеобразное «зеркало» его внутреннего состояния. Под руководством специалиста пациент обучается интерпретировать эту информацию и осваивает техники саморегуляции (например, контролируемого дыхания, мышечной релаксации, визуализации), направленные на достижение желаемых физиологических сдвигов. Освоение навыков саморегуляции через БОС напрямую способствует оптимизации когнитивных функций (особенно внимания и контроля) и эффективному снижению уровня хронического стресса, который часто сопутствует Лонг-Ковиду и сам по себе ухудшает когнитивные способности [8]. Интересно отметить, что наиболее выраженные положительные результаты при использовании БОС-аппаратуры демонстрируют пациенты с относительно сохранными управляющими функциями (способностью к планированию, контролю), но испытывающие трудности в гностической (восприятие) или речевой сферах. Для них БОС становится инструментом мобилизации сохранных ресурсов регуляции.

Физиотерапевтическое направление в когнитивной реабилитации, представленное прежде всего методом ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС), занимает важное место в арсенале современных средств. Принцип действия рТМС основан на способности коротких, но мощных магнитных импульсов беспрепятственно проникать через костные структуры черепа и генерировать слабые электрические токи в поверхностных слоях коры головного мозга. Эти индуцированные токи оказывают модулирующее воздействие на возбудимость нейронов в целевой области. При правильном подборе параметров

стимуляции (частота, интенсивность, локализация) рТМС способна стимулировать в обрабатываемых зонах мозга активные процессы саногенеза (самовосстановления) и мощно активировать эндогенные механизмы нейропластичности – способности мозга к перестройке функциональных связей [10]. Именно поэтому рТМС нашла широкое применение в терапии не только депрессивных и тревожных расстройств, часто сопровождающих Лонг-Ковид, но и различных видов когнитивного дефицита, включая нарушения памяти, скорости обработки информации и исполнительных функций, прямо ассоциированных с последствиями НКВИ. Важно понимать, что максимальный клинический эффект рТМС демонстрирует не изолированно, а именно в грамотном сочетании с индивидуально подобранной нейрокоррекцией и обязательной психологической поддержкой пациента. Эта комбинация создает синергетический эффект, позволяя достигать значительного и устойчивого улучшения общего состояния и когнитивного функционирования.

Таким образом, передовые методы реабилитации пациентов с Лонг-Ковидом базируются на принципах междисциплинарного сотрудничества и активном внедрении инновационных технологий. Персонализированный подход к разработке реабилитационных программ, который интегрирует нейрокоррекцию, физиотерапевтическое воздействие (в первую очередь, рТМС) и систематическую психологическую поддержку, позволяет добиваться выраженных положительных сдвигов в состоянии пациентов. Успех реабилитации определяется не просто набором методик, а их продуманной комбинацией, адаптированной под уникальный когнитивный профиль и индивидуальные потребности каждого человека, переживающего последствия перенесенной инфекции. Такой комплексный путь открывает реальные перспективы для восстановления качества жизни. [29, 31].

Таким образом, проведенный анализ научных публикаций показал, что когнитивные нарушения являются одним из значимых последствий НКВИ и могут сохраняться в отдаленном периоде заболевания. Их выраженность и распространенность варьируют в широких пределах: доля пациентов с признаками

глобального когнитивного снижения в рассмотренных исследованиях составляла от 15 до 80%. Такая вариативность обусловлена неоднородностью обследованных выборок, различиями в тяжести перенесенной инфекции, сроках проведения обследования, используемых диагностических методиках и критериях определения когнитивного дефицита.

Наиболее часто у пациентов, перенесших НКВИ, выявляются нарушения внимания и исполнительных функций, включая снижение концентрации, скорости переработки информации, когнитивной гибкости, торможения и программирования деятельности. Наряду с этим описаны нарушения памяти, речевой беглости и подбора слов, а также зрительно-пространственных функций. При этом когнитивный профиль пациентов не является однородным: в одних случаях преобладают нарушения внимания и управляющих функций, в других — расстройства памяти, речи или зрительно-пространственной организации. Следовательно, применение исключительно скрининговых методик глобальной оценки когнитивного состояния не всегда позволяет полноценно определить структуру и механизм выявленных нарушений.

Теоретический анализ показал, что для изучения когнитивных последствий НКВИ целесообразно использовать нейropsychологический подход, основанный на выявлении нарушенного фактора и последующем синдромном анализе. В условиях негрубых, диффузных и постинфекционных нарушений особую диагностическую значимость приобретает метасиндромный подход, позволяющий рассматривать взаимосвязанные нарушения различных психических функций как проявления общей перестройки функциональной организации когнитивной деятельности, а не как совокупность изолированных симптомов.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Критерии включения и дизайн исследования

Эмпирическое исследование проводилось в несколько этапов в 2020–2021 годах — в период активной фазы пандемии НКВИ. Формирование группы сравнения, сопоставимой с основной выборкой по ключевым параметрам (возраст, пол, уровень образования, коморбидный фон), оказалось невозможным из-за высокой распространённости перенесённой инфекции (в том числе бессимптомной) и регламентированного ограничения ПЦР-тестирования, а также действующих санитарно-эпидемиологических мер, затруднявших привлечение условно здоровых лиц для очного обследования. В качестве методологической альтернативы использованы стандартизированные психодиагностические методики с опубликованными нормативами, позволившие объективизировать оценку когнитивных нарушений без группы сравнения. Гомогенность выборки и снижение влияния потенциально искажающих факторов (возраст, сосудистая патология, ЧМТ, предшествующие когнитивные расстройства) обеспечены строгими критериями включения и исключения.

Отсутствие группы сравнения — вынужденное методологическое ограничение, обусловленное эпидемиологической ситуацией; валидность результатов подтверждена стандартизованностью методик и регламентацией отбора участников. В дальнейших исследованиях планируется сравнительный анализ с группой сравнения.

Критерии включения в группу:

- 1) Возраст 30-65 лет.
- 2) Отсутствие на магнитно-резонансной томографии очаговых нарушений вещества ГМ.
- 3) Отсутствие в анамнезе черепно-мозговых травм, острых нарушений мозгового кровообращения, тяжёлых интоксикаций, сахарного диабета, данных о наличии либо подозрении на когнитивный дефицит.

- 4) Подтверждённый ПЦР тестом COVID19, перенесённый испытуемым 6-9 месяцев назад от момента исследования.
- 5) Отсутствие жалоб на состояние КФ до перенесенной болезни.
- 6) Наличие жалоб на состояние КФ на момент исследования (субъективно связываемых самими испытуемыми с перенесенной инфекцией).
- 7) Отсутствие когнитивных нарушений тяжёлой степени выраженности по результатам скрининговой диагностики на отборочном этапе (не менее 10 баллов по шкале МОСа).
- 8) Отсутствие афазии умеренной и грубой степени по результатам скрининговой диагностики на отборочном этапе (не более 21 балла по Шкале Вассермана Л.И. для оценки степени выраженности речевых нарушений у больных с локальными поражениями мозга).
- 9) Отсутствие противопоказаний к процедуре ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.
- 10) Ведущей рукой является правая по результатам скрининговой диагностики на отборочном этапе (определялось на отборочном этапе с использованием Комплексного метода определения ведущего полушария (Ясман Л.В. Даниленко В.Н., 1999)).

Схему исследования можно представить следующим образом (рисунок 1).

1 этап	2 этап
1. Анализ 475 историй болезни: [Исключено 349; Оставлено 126] 2. Телефонное интервью с 126 пациентами: [Исключено 24; Оставлено 102]	1. Скрининговое нейropsychологическое обследование 102 пациентов [Исключено 24; Оставлено 78] 2. МРТ исследования 78 пациентам [Исключено 26; Оставлено 52]
3 этап	4 этап
Формирование генеральной выборки 1. Специальное нейropsychологическое обследование пациентов с применением синдромного анализа [n=52] 2. Исследование эмоциональной сферы пациентов [n=52] Выбыло 2 пациента по сем. обстоят. 3. Оценка неврологического статуса [n=50]	1. Деление генеральной выборки на 2 сопоставимые группы (основная и контрольная) 2. Проведение вводного тестирования каждой группе (за день до реабилитации) 3. Проведение коррекционных мероприятий в каждой группе 4. Проведение заключительного тестирования в каждой группе (через неделю после реабилитации)

Рисунок 1 – Поэтапная схема проведения эмпирического исследования

1 этап. Анализировались истории болезни пациентов, лечившихся в стационарах Санкт-Петербурга в 2020-2021 годах с диагнозом U07.1 (COVID-19, вирус идентифицирован). Из 475 проанализированных историй были отобраны 126, соответствующие критериям (по возрасту, особенностям течения заболевания U07.1, зафиксированным жалобам, коморбидной патологии). Отбор историй производился по заранее составленному нами чек-листу (приложение А).

Беседа с испытуемыми посредством телефонной связи с целью уточнения актуального состояния, анамнеза, течения заболевания U07.1 и получения устного согласия, подтверждающего готовность принять участие в исследовании. Беседа проводилась в формате полуструктурированного интервью, включающего обязательные вопросы (приложение Б), и анкетирования (приложение В), и длилась в среднем 10 минут. Из 126 пациентов в следующий этап были включены 102.

2 этап. Личная встреча с испытуемыми, обсуждение готовности принять участие во всех этапах исследования, подписание информированного согласия на участие. Встреча с каждым пациентом занимала в среднем 45 минут и включала: проведение скринингового нейропсихологического обследования с использованием Монреальской когнитивной шкалы (MoCA), 3. С. Насреддин, оценка речевой функции с помощью Шкалы Вассермана Л.И. для оценки степени выраженности речевых нарушений у больных с локальными поражениями мозга, определение ведущей руки с использованием Комплексного метода определения ведущего полушария (Яссман Л.В. Даниленко В.Н., 1999). Из 102 испытуемых в следующий этап было включено 78.

3 этап. Проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) с целью исключения наличия очаговых поражений, новообразований, глиозных очагов, ишемических изменений и других патологий. МРТ ГМ проходило на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ. Из 78 испытуемых в следующий этап было включено 52 человека.

Проведение нейропсихологического обследования с применением синдромного анализа с каждым испытуемым. Обследование каждого испытуемого

занимало от 40 до 75 минут. В процессе проведения исследования 2 человека выбыли из выборки по семейным обстоятельствам.

Оценка неврологического статуса пациентов в количестве 50 человек, которые составили в дальнейшем генеральную выборку.

4 этап. Испытуемые были случайным образом распределены в 2 группы. Испытуемые группы 1 (основная группа) проходили реабилитацию по разработанной нами методике: нейрокоррекция в сочетании с ритмической транскраниальной магнитной стимуляцией. Испытуемые группы 2 (контрольная группа) проходили реабилитацию по стандартному реабилитационному протоколу, включающую только работу с нейропсихологом. Каждый испытуемый обеих групп прошёл 15 коррекционных процедур длительностью 25-40 минут. Реабилитационная программа подбиралась персонифицированно под каждого испытуемого, но с учётом выявленного когнитивного профиля постковидного пациента.

Эмпирические базы исследования:

1. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн»
2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
3. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе
4. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2.2. Характеристика выборки

В исследовании приняли участие 50 человек в возрасте от 30 до 65 лет. «Медиана возраста составила 46,3 года, мода – 43 года, среднее значение – 48,6 лет.

Распределение по полу было равным: 25 мужчин (50% выборки) и 25 женщин (50% выборки). Средний возраст мужчин составил 50,4 года (32–65), средний возраст женщин – 46,8 лет (30–60)». [26, с. 72]. Таким образом, выборку составили лица, входящие в состав трудоспособного населения [19].

В процессе анализа результатов магнитно-резонансной томографии нами была оценена сохранность структур головного мозга. У всех пациентов генеральной выборки второго этапа (n=78) в результате анализа снимков магнитно-резонансной томографии не было выявлено очаговых изменений в веществе головного мозга, что указывает на его структурную сохранность и отсутствие значительных патологий.

Вредные привычки. «Среди респондентов 40% (20 человек) являются курящими, 60% (30 человек) – не курят на момент исследования в течение 5 и более лет. Частота употребления алкогольных напитков распределилась следующим образом: 12% респондентов (6 человек) употребляют алкоголь регулярно (2-3 раза в неделю и чаще), 28% (14 человек) – 1 раз в неделю, 36% (18 человек) – 1 раз в месяц, 24% (12 человек) – не употребляют алкоголь 12 и более месяцев (рисунок 2).» [26, с. 72].

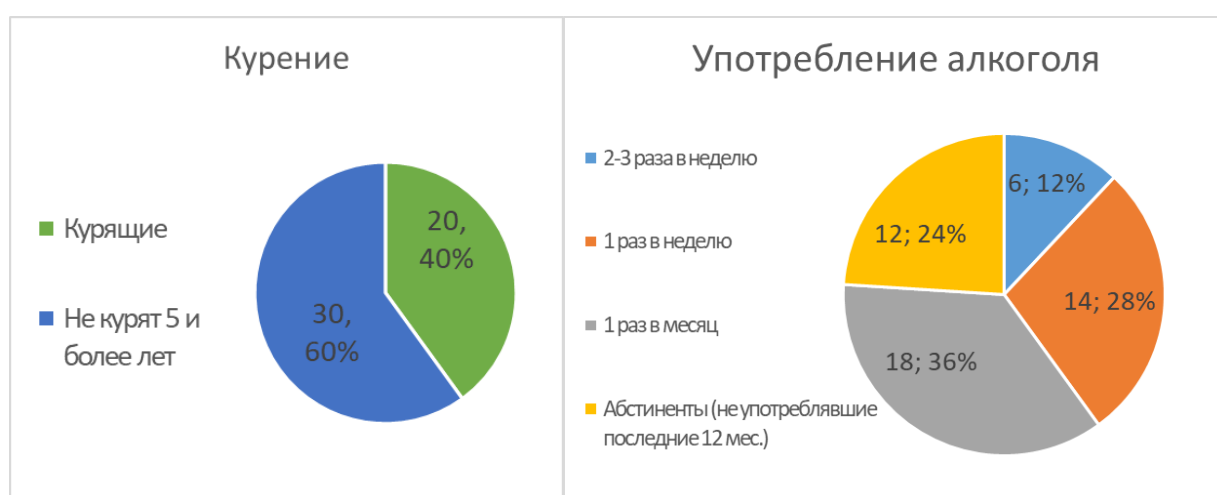


Рисунок 2 – Распределение респондентов по признаку наличия вредных привычек

Семейное положение. Среди респондентов в официальном браке состоят 36% (18 человек), есть партнёр у 20% (10 человек), в разводе 26% (13 человек), одиноки 16% (8 человек), вдовец 2% (1 человек). Не имеют несовершеннолетних детей 56% (28 человек), 1 несовершеннолетний ребенок есть у 36% (18 человек), 2 несовершеннолетних ребенка у 8% (4 человека) (рисунок 3).

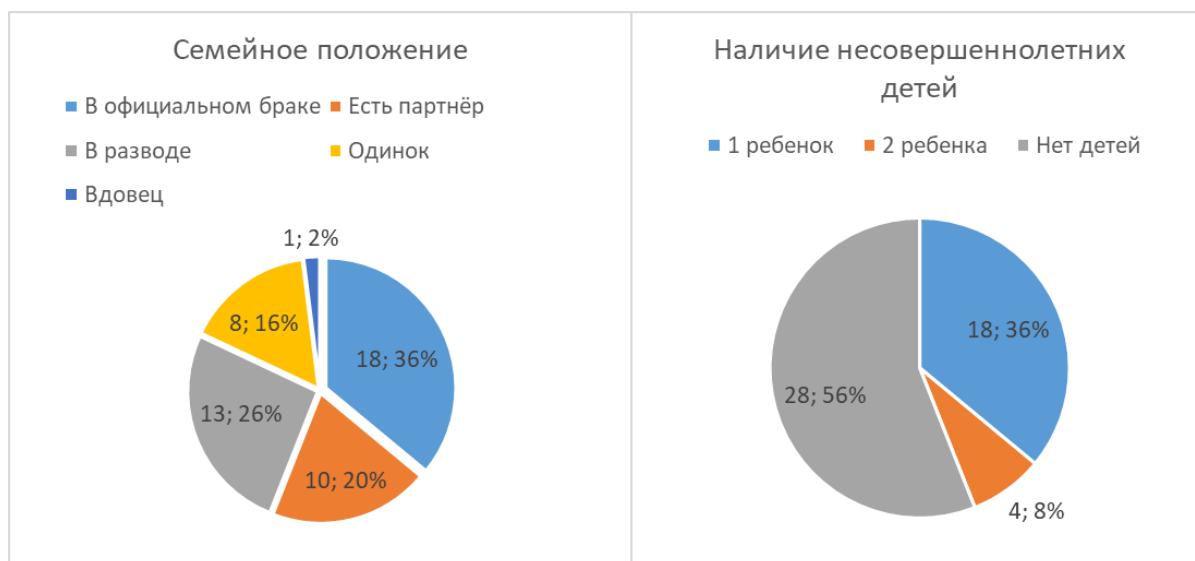


Рисунок 3 – Распределение респондентов по семейному положению

Социальный статус. «Среди 50 респондентов 48% (24 человека) имеют высшее образование, 38% (19 человек) – среднее специальное; 8% (4 человека) – среднее общее образование (11 классов), 6% (3 человека) – основное общее (9 классов). На момент проведения исследования работали все участники (100%, 50 человек): 64% (32 человека) были заняты преимущественно интеллектуальным трудом, 36% (18 человек) – физическим (рисунок 4).» [26, с. 72].

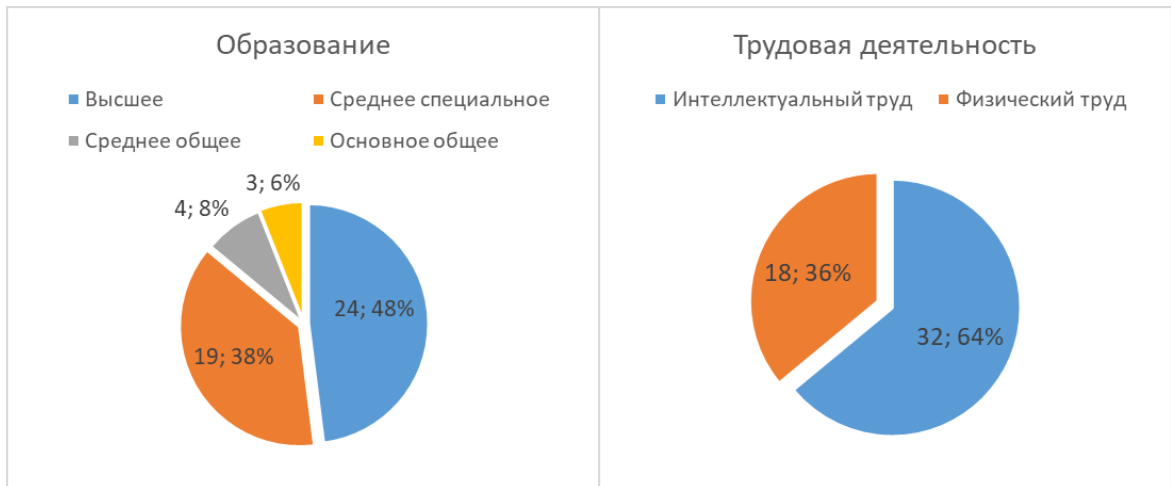


Рисунок 4 – Распределение респондентов по социальному статусу

Течение болезни. «У 100% пациентов на момент исследования имелись положительные результаты анализа на антитела к коронавирусу SARS-CoV-2 IgM, полученные в период заболевания, а также положительные результаты анализа на SARS-CoV-2 IgG на момент проведения исследования (через 3–6 месяцев от начала заболевания). Среди респондентов у 68% (34 человека) была установлена лёгкая степень тяжести заболевания, у 32% (16 человек) – средняя.

В период болезни у 100% пациентов отмечалось повышение температуры тела в диапазоне 37–38 °С. Уровень сатурации не снижался ниже 95% у 60% пациентов (30 человек), а у 40% (20 человек) находился в пределах 93–94%. У 14% пациентов (7 человек) на КТ лёгких выявлялись минимальные изменения, типичные для вирусного поражения (по типу «матового стекла»). Потребность в оксигенотерапии возникала у 20% пациентов (10 человек) (рисунок 5)» [26, с. 73].

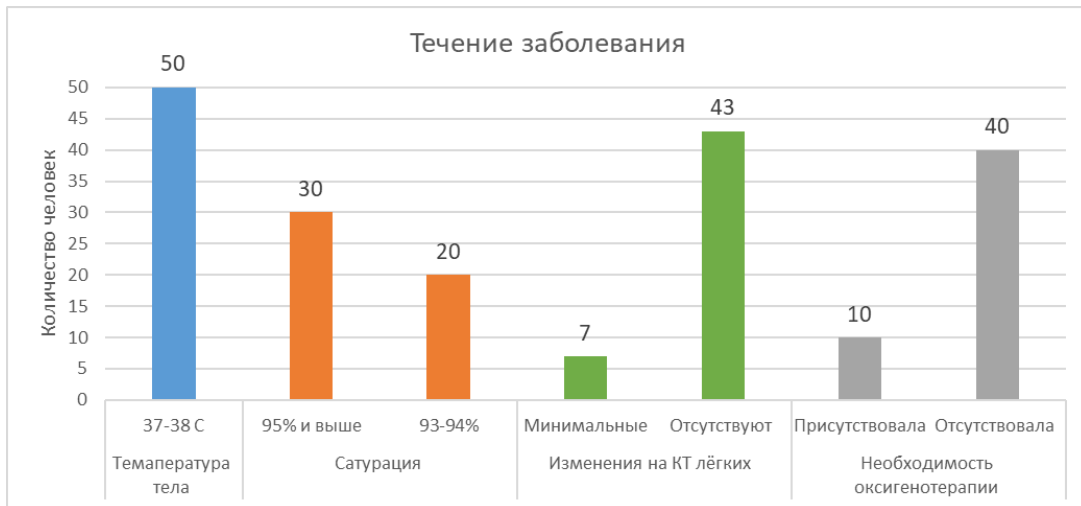


Рисунок 5 – Характер течения заболевания у пациентов генеральной выборки

Жалобы на «туман в голове» и слабость во время заболевания предъявляли 100% пациентов (50 человек). Жалобы на нарушение обоняния предъявляли 74% (37 человек), на нарушения вкуса 56% (28 человек), на нарушения сна 78% (39 человек), на миалгии 20,5% (41 человек), на нарушения в работе желудочно-кишечного тракта 24% (12 человек) (рисунок 6).

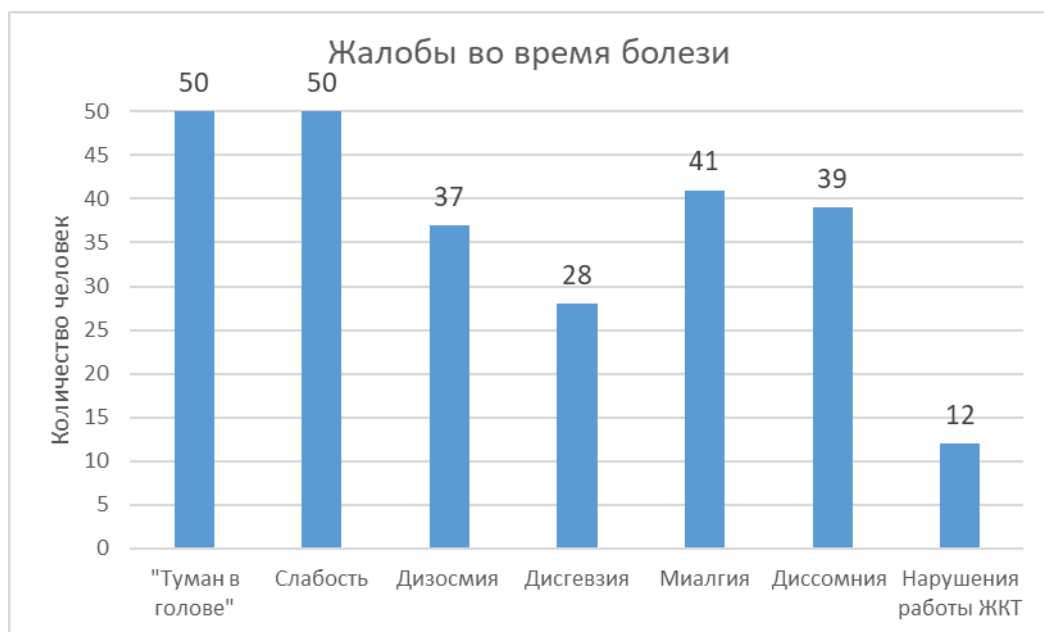


Рисунок 6 – Основные жалобы, предъявляемые пациентами во время болезни

Жалобы на состояние когнитивных функций. «До перенесённого COVID-19 100% пациентов (50 человек) не предъявляли жалоб на состояние когнитивных функций. На момент исследования 100% испытуемых (50 человек) сообщают о нарушениях высших психических функций, связывая их возникновение непосредственно с перенесённым заболеванием. У всех участников были изучены истории болезни и медицинская документация, относящаяся к периоду до COVID-19. У 100% пациентов отсутствуют: ЧМТ, ОНМК, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, аритмии, заболевания лёгких, психиатрические диагнозы, а также указания/подозрения на когнитивные нарушения. Ожирение I степени выявлено у 4% респондентов (2 человека). На момент исследования распределение жалоб следующее: на нарушения внимания – 84% (42 человека); на ухудшение памяти – 78% (39 человек); на ухудшение мышления – 74% (37 человек); на ухудшение качества речи – 58% (29 человек); на нарушения пространственной ориентировки – 38% (19 человек) (рисунок 7).» [26, с. 73].

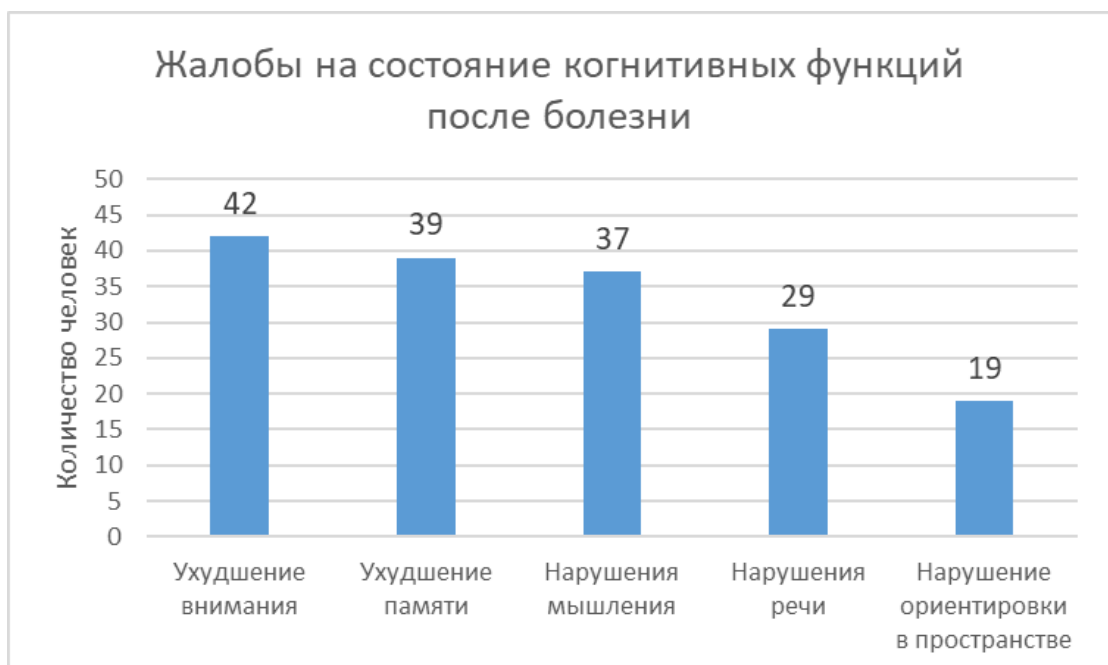


Рисунок 7 – Жалобы на состояние когнитивных функций пациентов после болезни

Наличие очаговых изменений вещества головного мозга являлось критерием исключения для включения в выборку исследования. Всем пациентам в рамках исследования была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга. У 100% испытуемых не было выявлено очаговых изменений вещества головного мозга.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинико-психологические методы исследования

Для выяснения особенностей течения заболевания, подробностей анамнеза, актуального состояния испытуемых, а также отдельных биографических данных нами использовался метод полуструктурированного интервью и анкетирования. Анкетирование включало в себя вопросы, которые касались пола, возраста, семейного положения, образования, наличия или отсутствия вредных привычек, периода заболевания, места и особенностей лечения. Полуструктурированное интервью включало в себя вопросы, касающиеся основных жалоб пациентов на состояние когнитивных функций до, вовремя и после заболевания, субъективную оценку своего актуального когнитивного статуса. Дополнительно с пациентами обсуждались особенности течения заболевания и лечения, если они выходили за рамки вопросов анкеты.

2.3.2. Инструментальные методы исследования

В текущем исследовании мы использовали структурную МРТ головного мозга. Основной целью использования данного метода являлось исключение наличия у пациентов очаговых изменений ГМ на 2 этапе исследования. Данные МРТ были получены с помощью МРТ-сканера 3T Siemens Magnetom Vida для всего тела. Всем пациентам была проведена структурная МРТ с получением взвешенных изображений T1 и T2, FLAIR (инверсия-восстановление с затуханием жидкости). Структурные изображения с высоким разрешением (1 мм³; T1-MPRAGE - TR 9,8 мс, TE 4,6 мс, угол поворота 7°, поле обзора 250 мм, матрица реконструкции 256 ×

256).

2.3.3. Клинические методы исследования

Клинико-неврологическое обследование каждого пациента начиналось с тщательного сбора жалоб, анамнеза, изучения историй болезни.

Объективное неврологическое обследование проводилось в соответствии с общепринятыми методиками классической неврологии [43], и к патологическим проявлениям относились четкие и ярко выраженные неврологические симптомы и синдромы. При обследовании особое внимание уделялось признакам, свидетельствующим о наличии цереброваскулярного заболевания, таким как пирамидная недостаточность, вестибулоатактические, экстрапирамидные и псевдобульбарные синдромы, а также симптомам нарушения чувствительности, ходьбы. Для упрощения последующего математического и статистического анализа все качественные признаки (жалобы, анамнестические данные, выявленные неврологические синдромы) кодировались в цифровой формат по типу наличие/отсутствие.

Пациенты с очаговыми поражениями центральной нервной системы, черепно-мозговыми травмами и другими тяжёлыми заболеваниями нервной системы в исследование не включались, поскольку указанные состояния являлись критериями исключения. В связи с этим выраженная очаговая неврологическая симптоматика у обследованных пациентов отсутствовала. Анализ клинических данных показал, что жалобы пациентов носили преимущественно неспецифический характер и могли соответствовать проявлениям вегетативной дисфункции, или дисавтономии. Оценку состояния вегетативной нервной системы проводили с использованием субъективных и объективных критериев. Субъективные критерии основывались на жалобах и данных анамнеза, объективные включали измерение физиологических показателей и выполнение функциональных. Для систематизации результатов был разработан алгоритм клинической оценки, включавший пять функциональных блоков:

1. нарушения частоты сердечных сокращений и артериального давления;
2. нарушения периферического кровообращения;
3. изменения состояния кожи и потоотделения;
4. функциональное состояние кардиореспираторной системы;
5. нарушения сна.

Каждый симптом кодировался по бинарному принципу: наличие признака обозначалось как «1», отсутствие — как «0». Блок считался нарушенным при выявлении хотя бы одного входившего в него признака.

Блок 1. Нарушения частоты сердечных сокращений и артериального давления

1. Оценка частоты сердечных сокращений. Частоту сердечных сокращений оценивали по данным дневника самонаблюдения пациента и при актуальном обследовании в состоянии покоя. Тахикардией считалась частота сердечных сокращений более 100 уд/мин, брадикардией — менее 60 уд/мин при отсутствии физиологических причин для урежения пульса. Учитывали как отклонения, выявленные во время обследования, так и повторяющиеся эпизоды, зафиксированные пациентом в дневнике. При интерпретации показателей принимали во внимание возраст пациента, уровень физической активности, эмоциональное состояние, наличие лихорадки и приём лекарственных препаратов.

2. Оценка артериального давления. Артериальное давление оценивали по данным дневника пациента и результатам повторных измерений. Перед измерением пациент находился в состоянии покоя не менее 5 минут. Измерение выполняли в положении сидя, при опоре спины и руки, с использованием манжеты соответствующего размера. Проводили два измерения с интервалом 1–2 минуты; при расхождении показателей более чем на 5 мм рт. ст. выполняли дополнительное измерение. Гипотонией считали значения систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления менее 60 мм рт. ст. Повышенными считали значения артериального давления от 140/90 мм рт. ст. и

выше при офисном измерении. Однократное повышение артериального давления не рассматривали как самостоятельное основание для установления артериальной гипертензии. Учитывали повторные измерения и эпизоды повышения артериального давления, зафиксированные в дневнике пациента.

3. Ортостатическая проба. После предварительного отдыха в горизонтальном положении в течение 5–10 минут регистрировали частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Затем пациент переходил в вертикальное положение. Повторные измерения выполняли на первой и третьей минутах ортостаза, при необходимости — на пятой минуте. Пробу расценивали как патологическую при снижении систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и более и/или диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. и более в течение первых трёх минут после перехода в вертикальное положение. Увеличение частоты сердечных сокращений на 30 уд/мин и более по сравнению с исходным уровнем рассматривали как признак нарушения ортостатической регуляции.

Блок 2. Нарушения периферического кровообращения

1. Акроцианоз. Акроцианоз регистрировали при наличии стойкого или периодически возникающего синюшного окрашивания кожи дистальных отделов конечностей, преимущественно пальцев кистей и стоп. Дополнительно учитывали жалобы пациента на зябкость и ощущение холода в конечностях. Оценку проводили визуально при стандартном освещении.

2. Мраморность кожи. Мраморность кожи определяли визуально как сетчатое, неравномерное чередование участков бледной и синюшно-красной окраски кожных покровов, преимущественно в области конечностей и туловища. Учитывали сохранение изменений в состоянии покоя или их возникновение при охлаждении.

3. Бледность кожных покровов. Бледность оценивали визуально при стандартном освещении. Признак фиксировали при диффузном и устойчивом побледнении кожи и видимых слизистых оболочек, не связанном с

кратковременной эмоциональной реакцией, физической нагрузкой или установленной соматической патологией.

Для акроцианоза, мраморности и бледности кожи универсальные количественные пороговые значения не устанавливались. Поэтому данные признаки оценивали клинически, с учётом жалоб пациента и объективной картины

4. Дермографизм. Для оценки сосудистой реактивности кожи на внутренней поверхности предплечья проводили линейное механическое раздражение тупым предметом с умеренным равномерным давлением. Реакцию оценивали через 1–10 минут после воздействия. Красный дермографизм определяли по появлению эритематозной полосы в месте раздражения, белый — по формированию бледной полосы. Стойким считали дермографизм, сохранявшийся более 5–10 минут. Наличие выраженной и длительно сохраняющейся реакции расценивали как признак изменения сосудистой реактивности кожи.

Блок 3. Изменения состояния кожи и потоотделения

1. Сухость кожи. Сухость кожи определяли при визуальном осмотре и пальпации. Учитывали снижение увлажнённости кожи, её повышенную шероховатость, шелушение и отсутствие нормального кожного блеска. При оценке признака исключали очевидные дерматологические причины сухости кожи.

2. Общий гипергидроз. Общий гипергидроз регистрировали при наличии жалоб пациента на повышенную потливость и/или объективном выявлении избыточного потоотделения, распространявшегося на несколько анатомических областей или на всё тело. Признак учитывали при возникновении потливости вне условий высокой температуры, физической нагрузки или выраженного эмоционального напряжения.

3. Дистальный гипергидроз. Дистальный гипергидроз определяли при преимущественной потливости ладоней и/или стоп, выявляемой во время осмотра и подтверждённой жалобами пациента. Учитывали постоянные или повторяющиеся эпизоды потоотделения, не связанные с физической нагрузкой или перегреванием.

Оценку гипергидроза проводили клинически на основании жалоб, данных анамнеза и результатов осмотра. Количественное измерение объёма потоотделения в настоящем исследовании не выполняли. [16]

Блок 4. Функциональное состояние кардиореспираторной системы

Проба Штанге. Перед проведением пробы пациент находился в положении сидя в состоянии покоя в течение 5 минут. После этого он выполнял несколько спокойных вдохов и выдохов, затем производил глубокий, но не форсированный вдох и задерживал дыхание, зажав нос пальцами. Время задержки дыхания фиксировали секундомером от момента прекращения дыхательных движений до возобновления дыхания. Согласно данным отечественной литературы по функциональной диагностике и оценке адаптационных возможностей организма, ориентировочная продолжительность задержки дыхания после вдоха у взрослых составляет около 40–60 секунд у мужчин и 30–40 секунд у женщин. Показатель менее 30 секунд расценивали как сниженный и учитывали как признак нарушения функционального состояния кардиореспираторной системы. С учётом вариабельности нормативных значений результаты пробы Штанге интерпретировали как ориентировочные. При оценке учитывали возраст, пол, уровень физической подготовленности, наличие сопутствующих заболеваний и общее состояние пациента [17].

Блок 5. Нарушения сна

Оценку нарушений сна проводили в процессе сбора жалоб и анамнеза. Признак считали присутствующим при его регулярном или повторяющемся возникновении после перенесённой НКВИ и субъективном влиянии на дневное самочувствие, активность или работоспособность пациента. Оценку проводили на основании субъективной характеристики сна пациентом. Учитывали следующие проявления:

1. короткий и прерывистый сон — уменьшение продолжительности сна и неоднократные пробуждения в течение ночи;
2. трудности засыпания — субъективно значимое увеличение времени, необходимого для засыпания;
3. дневная сонливость — повышенная потребность во сне в дневное время, снижение бодрости и работоспособности;
4. ранние пробуждения с последующей бессонницей — пробуждение раньше запланированного времени с невозможностью повторного засыпания [16].

На заключительном этапе подсчитывали количество нарушенных функциональных блоков. При наличии признаков нарушения в трёх и более из пяти блоков у пациента фиксировали клинические признаки дизавтономии.

Предложенный подход представлял собой алгоритм клинической систематизации признаков вегетативной дисрегуляции, разработанный для целей настоящего исследования. Выбор указанных методов был обусловлен их доступностью, простотой выполнения, возможностью применения в условиях стандартного клинического обследования и отсутствием необходимости привлечения дополнительных специалистов или использования сложного оборудования. Поскольку каждый отдельный симптом является неспецифичным и может встречаться при различных соматических, неврологических и психоэмоциональных состояниях, признаки были объединены в пять функциональных блоков. Наличие нарушений в трёх и более блоках рассматривали как основание для выявления клинических признаков дизавтономии в рамках настоящего исследования.

2.3.4. Психодиагностические методы исследования

Выбор нейропсихологических методов исследования был осуществлён на основании анализа литературы, представленного в главе 1.1.7. В ходе предварительного анализа были определены ВПФ, нарушения которых регистрируются наиболее часто в рамках изучаемой патологии. На этой основе

сформирован комплекс диагностических методик, позволяющий адекватно оценить как основные, так и потенциально сопряжённые дефициты когнитивной сферы.

1. Монреальская когнитивная шкала, З. С. Насреддин, 1996.

Монреальская когнитивная шкала (MoCA, Montreal Cognitive Assessment) была использована нами в качестве основного инструмента скрининговой оценки состояния высших психических функций пациентов. Данная шкала хорошо зарекомендовала себя при выявлении лёгких и умеренных когнитивных нарушений и считается более чувствительной к ним по сравнению с другими скрининговыми нейропсихологическими шкалами, такими как MMSE и Mini-Cog [119]. Также плюсом данной методики является то, что она имеет три различных русскоязычных валидированных варианта, которые позволяют оценить динамику состояния когнитивных функций пациента, исключив при этом элемент научения. Нами данная методика использовалась и как инструмент отбора пациентов на первом этапе исследования: отбирались пациенты с лёгкими и умеренными когнитивными нарушениями, так и в качестве инструмента количественной оценки динамики изменения ВПФ после коррекционных вмешательств. Имеющиеся данные о большей валидности данной шкалы в соотнесении с отдельными нейропсихологическими тестами позволяют её использовать как основу для построения дальнейшего расширенного нейропсихологического обследования [105].

Проведение методики занимает порядка 10 минут у здорового человека, от 15 до 40 минут у пациента с когнитивными нарушениями, в том числе у пациентов, входящих в выборку данного исследования. Структура представлена 12 заданиями, направленными на оценку различных когнитивных функций: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Для предъявления и оценки каждого задания авторами методики представлена подробная инструкция. Максимально возможное количество баллов – 30.

В соответствии с данными, указанными авторами при апробации методики, средний балл для пациентов без когнитивных нарушений составляет 27,4 балла, стандартное отклонение 2,2 балла. Для пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями средний балл составляет 22,1, стандартное отклонение 3,1 балла, диапазон баллов для этой группы 19,0-25,2 балла [119].

В соответствии с нормами обработки и интерпретации результатов, указанных в тексте методики и на официальном сайте mosacognition.com, нормой считается результат 26 баллов и выше, лёгкие когнитивные нарушения 18-25 баллов, умеренные когнитивные нарушения 10-17 баллов, тяжёлые когнитивные нарушения 0-9 баллов [137]. Таким образом, в нашу генеральную выборку, после проведения скринингового обследования, вошли пациенты, получившие результат 10-25 баллов включительно.

1. Тест рисунок часов (Clock Drawing Test), Г. Хэд

Когнитивный тест «Рисунок часов», разработанный Г. Хэдом в 1960 году, является широко распространённым инструментом для оценки и выявления когнитивных нарушений. Его часто применяют для скрининговой оценки деменции у пациентов неврологического профиля [123].

В процессе выполнения теста пациенту предлагается изобразить круг, расставить на нём цифры так, как будто он изобразил циферблат часов. Затем исследователь называет время, которое пациенту необходимо указать, нарисовав часовую и минутную стрелки [68]. Нашим испытуемым предлагалось изобразить время «десять минут двенадцатого».

При рисовании часов в работу включаются такие корковые зоны, как: билатерально лобные, затылочные и теменные доли, а также в дополнительной двигательной области и прецентральных извилинах. При качественном анализе результатов данного тестирования возможно оценить избирательность и устойчивость внимания, вербальную рабочую память, зрительно-пространственные представления, исполнительную функцию [135]. Так как мы предполагаем наличие у пациентов, входящих в выборку, нарушений данных когнитивных функций, данный тест был выбран нами в качестве одного из методов

исследования. Данный тест также имеет несколько вариантов количественной оценки, что позволяет его использовать как валидный инструмент оценки динамики состояния ВПФ. Нами, одновременно с качественной оценкой данного теста, использовалась десятибалльная система оценки [37]. Средними нормальными количественными значениями для данного теста считается 9,5 баллов, стандартное отклонение 0,5 балла [134].

2. Батарея лобной дисфункции (FAB) Б. Дюбуа и соавт., 1999 г.

Согласно данным литературного обзора, в когорте пациентов с постковидными когнитивными нарушениями наиболее часто встречаются нарушения исполнительных функций, а также функций регуляции и контроля. В связи с этим в качестве одного из инструментов оценивания была выбрана Батарея лобной дисфункции. Данная шкала (Frontal Assessment Battery, FAB) была разработана в 1999 году для скрининговой оценки качества функционирования лобных долей. Она считается более чувствительной к выявлению нарушений в данной сфере по сравнению с другими известными скрининговыми нейропсихологическими шкалами. Шкала состоит из 6 субтестов, каждый из которых оценивается по трёхбалльной шкале; чем выше итоговый балл, тем более сохранены лобные функции. Максимально возможный балл – 18, результат ниже 12 баллов может указывать на лобную деменцию. Каждый из 6 субтестов направлен на оценку одного из компонентов лобной функции: концептуализация (обобщение), беглость речи (литеральная), динамический праксис (проведение нейропсихологической пробы «Кулак-ребро-ладонь»), простая и усложнённая реакция выбора (с предъявлением конфликтных инструкций), исследование хватательного рефлекса. Автором дана подробная инструкция системы оценивания каждой субшкалы. Для статистической обработки данных нами была использована как общая оценка за все 6 шкал, так и принято решение использовать каждую шкалу в отдельности, для более качественного подхода к анализу результатов. Средний балл для лиц без когнитивного нарушения составляет 17,3 балла, стандартное отклонение 0,8 балла [88].

3. Проба Г. Хэда, направленная на исследование пространственного праксиса.

Методика была предложена в 1920-е гг. XX века неврологом Г. Хэдом и направлена на диагностику нарушений пространственного праксиса. Мы выбрали её для более глубокого и детального анализа нарушений пространственных представлений у пациентов, поскольку в литературе описываются жалобы на трудности ориентации в пространстве и чувство «потерянности». Задача испытуемого – правильно воспроизводить позы рук, демонстрируемые специалистом, который располагается строго напротив него. В зависимости от характера ошибок методика может указывать на дисфункцию теменно-затылочных либо лобных отделов головного мозга. Методика носит преимущественно качественный характер, поскольку оценивается не только правильность воспроизведения позы, но и тип допускаемых ошибок, способность испытуемого к самокоррекции, а также длительность поиска нужной позы. Авторы предлагают различные варианты количественной оценки [7, 35].

Нами для возможности проведения статистической обработки были выбраны 10 поз (по несколько для каждой категории: подъёмы рук, простые позы, двуручные, перекрестные), которые предъявлялись в определенном порядке всем пациентам. Количество итоговых баллов - количество верно воспроизведённых поз, где 10 – все позы воспроизведены верно с первого раза. Импульсивные зеркальные ошибки с последующей самокоррекцией засчитывались как ошибка. Диапазон нормальных результатов был определен нами как полностью верно выполненное задание либо выполнение задания с 1 ошибкой (9,5 балла).

4. Тест на семантическую вербальную беглость, А. Р. Лурия

В связи с тем, что большинство испытуемых предъявляли жалобы на ухудшение речи, в частности на трудности подбора слов, данная методика была выбрана нами в качестве одного из диагностических инструментов [76].

Суть теста заключается в генерации испытуемым списка слов, принадлежащих к определенной категории. Данный тест позволяет оценить

управляющие функции, ассоциированные с лобной корой, а также психическую скорость и состояние семантической памяти.

Среди семантических вариантов теста базом является вариант, в котором необходимо за заданное время (60 секунд) называть животных, фрукты, овощи. Нами была выбрана следующая инструкция, предъявляемая испытуемым: «Ваша задача в течение 60 секунд назвать как можно больше наименований животных. Начали». При подсчете из результатов исключались повторяющиеся слова, слова, относящиеся к близким семантическим субкатегориям («рыбы», «птицы», «насекомые»). При обработке результатов одно слово равняется одному баллу [58]. Средним нормальным показателем для когнитивно здоровых испытуемых с высшим образованием является 43,9 балла, стандартное отклонение 8,5 балла. Для когнитивно здоровых испытуемых со средним специальным или средним общим образованием средний нормальный балл составляет 37,7 баллов, стандартное отклонение 7,7 балла. В связи с тем, что в нашу выборку вошли пациенты как с высшим, так и со средним образованием, нами было взято среднее арифметическое двух вышеуказанных значений, которое составило 40,8 балла [2].

5. Проба «Понимание сравнительных конструкций» – Т.В. Ахутина.

Данная проба направлена на оценку способности к пониманию логико-грамматических структур, в частности сравнительных оборотов. Она включает оценку понимания предложений с предлогами, предложений в пассивном залоге, а также предложений с инверсией [4]. Важную роль в понимании логико-грамматических конструкций играют теменно-височно-затылочные области мозга. Они обеспечивают возможность «перемещаться» в предложении, меняя точку обзора, но при этом сохранять его структуру. Это позволяет выстроить квазипространственную модель предложений, где его члены соотносятся с образами зрительно-пространственного восприятия [54]. Нами в качестве стимульного материала использовались три предложения-вопроса, включающих два основных варианта сравнительных оборотов, а также проба на двойное сравнение. Пациентам необходимо было показать изображение, где:

1. Мужчиной спасена женщина

2. Скатертью не накрыта клеёнка

А также ответить на вопрос, включающий двойное сравнение, известный как проба Берта: «Оля светлее Кати, но темнее Сони». Требуется ответить на вопрос, какая из трех девушек самая светлая [11].

Неправильный вариант ответа с последующей самокоррекцией засчитывался нами как ошибка. Для возможности статистической обработки данных нами была введена бальная оценка выполнения пробы. Каждый верный ответ равнялся 1 баллу. В качестве нормы мы оценивали полностью верное выполнение задания (диапазон 2,6-3 балла).

6. Проба на понимание логико-грамматических (квазипространственных) конструкций «бочка и ящик» А. Р. Лурия.

Данная проба направлена на изучение способности к пониманию предложных речевых конструкций. Она представляет собой шесть картинок с различным расположением ящика и бочки относительно друг друга. Испытуемому предлагается показывать картинки с определенным взаимным расположением объектов, при этом вопрос формулируется как с использованием прямого порядка слов, так и с использованием инверсии. Данная проба направлена на исследование пространственных и квазирпространственных представлений испытуемых [55].
Нами были выбраны 8 вопросов, которые мы задавали всем испытуемым:

- 1) На какой картинке бочка находится за ящиком?
- 2) На какой картинке ящик находится в бочке?
- 3) На какой картинке под бочкой находится ящик?
- 4) На какой картинке внутри ящика находится бочка?
- 5) На какой картинке ящик находится на бочке?
- 6) На какой картинке бочка находится перед ящиком?
- 7) На какой картинке внутри бочки ящик?
- 8) На какой картинке бочка на ящике?

Каждый верный ответ равнялся 1 баллу. Неверный ответ с последующей самокоррекцией засчитывался за ошибку. Диапазон нормальных результатов был

определен нами как полностью верное выполнение задания либо выполнение задания с 1 ошибкой (6,6-8).

7. Методика «Заучивание 10 слов», А.Р. Лурия.

Данная методика направлена на диагностику процессов слухоречевой памяти – запоминания, сохранения и воспроизведения. Слова предъявляются пациенту несколько раз – до тех пор, пока он не воспроизведёт все 10 слов, либо не более 6 предъявлений. Затем пациента предупреждают о необходимости удержать эти слова в памяти для последующего воспроизведения через час. Методика была предложена А. Р. Лурией; со временем появились различные варианты стимульного материала. В нашем исследовании использовался наиболее распространённый в нейропсихологии набор слов: «дом, лес, кот, стол, звон, ночь, игла, пирог, брат, крест» [52].

Качественная оценка включает в себя анализ кривой запоминания, наличие и характер конфабуляторных включений. Для количественной оценки нами использовалось количество слов, воспроизведенных после гетерогенной интерференции спустя час после последнего предъявления слов. Средним показателем количества отложено воспроизведенных слов для здоровых испытуемых является 7,6 слов, стандартное отклонение 1,7, нормативный диапазон 5,9-9,3 [53].

8. Тест символьно-цифрового кодирования К. М. Кили

В связи с тем, что пациенты активно предъявляют жалобы на «ухудшение внимания» и «снижение скорости мышления», в качестве одного из диагностических инструментов был выбран тест символьно-цифрового кодирования. Он заключается в замене цифр на соответствующие им символы в пустых ячейках в соответствии с ключом-подсказкой. В начале испытуемому предлагается 10 символов для тренировки, после чего он продолжает выполнять задание в течение 90 секунд. Методика позволяет оценить зрительно-пространственное восприятие, скорость мыслительных процессов и концентрацию внимания [158].

Нормой считается верное заполнение 45 и более символов за 90 секунд (из диапазона 0-110). Средние нормативные данные для пациентов без когнитивного дефицита составляют 49,16 символов, стандартное отклонение 13,14 символа, нормативный диапазон 36,02 - 62,3 символа [100].

1. Стимульные материалы, представленных в комплекте Балаشовой Е.Ю. и Ковязиной М. С. [7].

Материалы из данного альбома использовались нами дополнительно при проведении нейропсихологической диагностики испытуемых с целью более глубокого понимания специфики нарушений, подтверждения или опровержения дополнительно возникающих в процессе диагностики гипотез относительно ведущего нарушенного нейропсихологического фактора у каждого испытуемого. Использование данных материалов позволило провести полноценное качественное нейропсихологическое обследование, но его результаты не отражены в итоговой сводной таблице данных, так как носили дополнительный, а не обязательный характер.

2. Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) Э. М. Сметс

«Основной жалобой пациентов, включённых в нашу выборку, являлись постоянная слабость и быстрая утомляемость, не связанные с качеством сна, уровнем физической нагрузки и текущим состоянием здоровья. Для оценки выраженности этих проявлений нами была использована субъективная шкала астении MFI-20. Данный опросник применяется для определения степени выраженности астенического синдрома.» [27, с. 255]. Шкала MFI-20 была разработана Э. М. Сметс и соавт. в 1995 году и включает 20 вопросов, в каждом из которых предусмотрено 5 вариантов ответа. Опросник построен на 5 шкалах: общая астения, сниженная активность, уменьшение мотивации, физическая и психическая астения, – что позволяет оценить как общий уровень астении, так и выраженность её отдельных компонентов. Показатели по каждой шкале варьируют от 4 до 20 баллов. Суммарное значение свыше 12 баллов свидетельствует о выраженной астении [133].

3. Больничная шкала тревоги и депрессии (HADS) А. С. Зигмонд и Р. П. Снейт в адаптации Морозовой М.А. и соавторов

«Для скрининговой оценки эмоционального состояния пациентов нами была выбрана Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Этот инструмент широко используется в соматической клинике для предварительной оценки выраженности тревоги и депрессии.» [27, с. 255]. HADS состоит из двух субшкал, каждая из которых включает по семь вопросов с четырьмя вариантами ответов. Задача пациента – ответить на каждый вопрос шкалы. Максимальный показатель по каждой субшкале составляет 21 балл [142].

В адаптации русскоязычной версии опросника авторами предложены следующие пороговые значения, указывающие на наличие тревоги или депрессии: 9 и 10 баллов соответственно [45].

4. Самочувствие-активность-настроение (САН), А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, В. Б. Шарай, М. П. Мирошников

«Данный опросник применялся нами для оценки актуального состояния испытуемых. Его валидация осуществлялась путём сопоставления результатов с данными психофизиологических методик. Опросник включает три субшкалы: «самочувствие», отражающую уровень физиологического и психологического комфорта; «активность», характеризующую готовность человека к активному взаимодействию с окружающей средой, направленному на её преобразование; и «настроение», описывающую текущий эмоциональный фон» [27, с. 266]. Методика представляет собой 30 пар слов, обозначающих полярные характеристики. Испытуемому предлагается соотнести своё состояние с определённой отметкой на шкале, расположенной между этими полюсами. Суммарный балл по каждой шкале варьирует от 10 до 70; значения в пределах 30–50 баллов рассматриваются как норма. Помимо отдельной количественной оценки показателей, интерпретируется также их соотношение по шкалам [14].

2.3.5. Методы математико-статистической обработки данных

В качестве методов описательной статистики использовались расчет средних значений, стандартных отклонений и частотных распределений для характеристики выборки. Для проверки нормальности распределения данных использовался критерий Шапиро-Уилка. В сравнительном анализе групп применялись непараметрические тесты, такие как критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона, а также параметрический одновыборочный Т-критерий Стьюдента для проверки отличия средней переменной от заданной константы. Для анализа связей между переменными использовался критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса, а также ранговая корреляция Спирмена для оценки степени корреляционной связи между переменными [36].

Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета статистического программного обеспечения IBM SPSS-26 версия и MS Excel 2016.

2.4. Метод мультимодальной нейрореабилитации постковидных когнитивных нарушений

С целью коррекции выявленных когнитивных нарушений у пациентов, перенесших COVID, нами был разработан метод мультимодальной нейрореабилитации.

Классическая нейропсихологическая коррекция включает в себя работу с выявленными когнитивными нарушениями путём восстановления или замещения утраченных функций в зависимости от глубины и объёмов нарушения. Она представляет собой ежедневные занятия нейропсихолога непосредственно с пациентом продолжительностью от 5 до 45 минут, в зависимости от соматического состояния пациента, его контактности и способности к удержанию произвольного внимания. Коррекционное воздействие производится посредством различных упражнений, когнитивных задач, пособий, а также в результате активного взаимодействия и общения пациента со специалистом-нейропсихологом. Все вышеперечисленные методы стимулируют процессы нейропластичности, улучшая

когнитивное функционирования и способствуя восстановлению нарушенных высших психических функций.

Ещё один метод, который способствует стимуляции процессов нейропластичности – это ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС). Этот неинвазивный метод позволяет воздействовать на кору головного мозга с помощью переменного магнитного поля. В результате такого воздействия активируются и регулируются нейропластические процессы, что приводит к активации ранее неактивных мотонейронов, стимулирует процессы спраутинга и улучшает кровообращение в участках головного мозга. Таким образом, рТМС может оказывать влияние на ВПФ, что делает её полезной в нейрокогнитивной реабилитации.

Данный метод зарекомендовал себя в работе с многими патологиями. В когнитивной реабилитации один первых когнитивных протоколов рТМС – методика TMS-COG. В рамках этого протокола в качестве зон-мишеней воздействия были выбраны дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК), теменная соматосенсорная ассоциативная кора билатерально, зоны Брока и Вернике, на которые ежедневно осуществлялась последовательная высокочастотная стимуляция 3 из 6 перечисленных зон, сопровождавшаяся предъявлением когнитивных задач, направленных на активацию выбранной области [73]. Однако, данный способ является низкоперсонифицированным – зоны-мишени являются едиными для всех пациентов без учёта индивидуального когнитивного профиля. Также данный протокол разрабатывался для пациентов одной нозологии – болезни Альцгеймера.

Ещё один сложный когнитивный протокол рТМС описал Алкала-Лозано Р. и соавторы в 2018 году. Протокол включает в себя 6 зон-мишеней. В одну процедуру происходила стимуляция левой ДЛПФК, зон Брока и Вернике, в следующую – правая ДЛПФК и теменная кора билатерально [64]. Однако, зоны стимуляции, включенные в протокол, также являются строго определенными для всех пациентов вне зависимости от их когнитивного профиля и ведущей дисфункции, т.е. не персонифицированы. Также данный способ включает в себя только

стимуляцию рТМС, не задействуя нейропсихологическую коррекцию и ориентирован только на больных болезнью Альцгеймера.

В нашем методе мы объединили нейропсихологическую коррекцию и процедуру рТМС, заранее, на основании топически-ориентированной нейропсихологической диагностики, определив зоны-мишени для каждого испытуемого.

Перед началом реабилитационного курса нейропсихолог проводит углублённую топически-ориентированную диагностику ВПФ пациента, в ходе которой выявляются наиболее дисфункциональные участки головного мозга. Эти участки выбираются в качестве целевых зон как для ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС), так и для нейропсихологической коррекции. Затем на эти зоны одновременно воздействуют с помощью рТМС и специально подобранного комплекса нейропсихологических заданий и упражнений, направленных на улучшение их функционирования [102].

Разработанный метод коррекции основывается на индивидуализированном подходе к созданию реабилитационной программы, которая сочетает в себе рТМС и нейропсихологическую коррекцию с предварительным выбором целевых зон для каждого пациента. При наличии когнитивного дефицита различного происхождения в клинической картине могут наблюдаться дисфункции различных областей мозга. Также у пациентов с одной и той же нозологией могут проявляться дисфункции различных участков мозга в зависимости от стадии и течения заболевания. «Персонализированный подход к выбору целевых зон коррекции позволяет воздействовать на те области мозга, дисфункции которых являются причиной основных симптомов, что, в свою очередь, повышает эффективность реабилитации. Этот метод подходит для работы с различными нозологиями.

В результате расширенной топически-ориентированной диагностики нейропсихолог составляет индивидуальный «когнитивный профиль» для каждого пациента, в котором выделяются наиболее нарушенные когнитивные функции и указывается их локализация в головном мозге. Всего нами были определены 8 зон, на которые осуществлялось воздействие: затылочные, теменные и височные доли,

теменно-височно-затылочная область (зона ТРО), область постцентральной извилины (переднетеменная), область прецентральной извилины (заднелобная), префронтальная область и орбитофронтальная кора.» [49, с. 3]. У каждого пациента была своя уникальная комбинация указанных зон, количество которых варьировалось от одной до трех-четырех. Для работы с каждой из этих зон нейропсихолог подбирал соответствующие задания и упражнения.

Для работы с дисфункцией затылочных отделов головного мозга использовались специальные пособия, направленные на развитие и восстановление зрительного восприятия (наложенные изображения, зашумленные картинки, химерические изображения), а также памяти (игры «Мемо») и внимания (игры «Дуббль», «найди и покажи»).

Подход к коррекции височной области варьировался в зависимости от доминантного полушария. При дисфункции височной области доминантного полушария, сопровождающейся речевыми нарушениями, применялись логопедические задания и материалы. В случае дисфункции височной области недоминантного полушария акцент делался на неречевые звуки, просодику и упражнения с ритмами.

Для коррекции нарушений тактильного восприятия (теменные области) использовались пособия с материалами различных форм и текстур, а также упражнения на позиционирование рук.

В работе с зоной ТРО применялись конструкторы, графические диктанты, различные варианты устного и письменного счёта, а также игры для тренировки квазипространственных представлений.

При работе с областью постцентральной извилины (переднетеменная область) помимо тренировки моторных действий, организованных по принципу последовательности, использовались графические пробы и задания на установление закономерностей [25].

Для префронтальных отделов применялись задания, связанные с исполнительскими функциями: лабиринты, ребусы, шифровки и игры с самопроверкой.

При коррекции дисфункций орбитофронтальной области пациентам предлагались различные жизненные ситуации, в которых они должны были ориентироваться и предполагать варианты своего поведения.

«Во время коррекции одновременно работали врач-физиотерапевт и нейропсихолог (рисунок 8). Специалисты заранее обсуждали последовательность перемещения койла аппарата ТМС между зонами, определёнными для каждого конкретного пациента. Пока врач-физиотерапевт проводил стимуляцию одной из зон, нейропсихолог осуществлял нейропсихологи, направленный на коррекцию именно этой зоны.



Рисунок 8 – Процедура применения метода нейрореабилитации

Процедуры рТМС проводились по следующему протоколу: относительная амплитуда 90% от порога моторного ответа, частота стимулов в серии 10 Гц, количество стимулов в серии 20, количество серий 20, пауза между сериями 30 секунд, общее время до 40 минут (в зависимости от количества зон воздействия), общее количество процедур – 15 (3 недели по 5 рабочих дней с перерывами на выходные дни – субботу и воскресенье)» [26, с. 74].

Таким образом, в главе обоснован дизайн исследования и сформирована однородная выборка из 50 пациентов с субъективными когнитивными жалобами,

возникшими после перенесенной НКВИ. Определенные критерии включения и исключения, включая возраст 30–65 лет, сроки обследования 6–9 месяцев после инфекции, отсутствие когнитивных жалоб до заболевания, очаговых изменений головного мозга, грубого когнитивного и речевого дефицита, позволили минимизировать влияние посторонних факторов на результаты исследования.

Показано, что применение структурной МРТ имело не только диагностическое, но и методологическое значение, поскольку отсутствие очаговой патологии создало условия для интерпретации выявленных нарушений вне контекста локального поражения головного мозга. Использованный диагностический комплекс объединил оценку субъективных жалоб и анамнестических данных с результатами нейропсихологического, неврологического и инструментального обследования.

Обосновано, что синдромный анализ является наиболее информативным подходом к изучению постковидных когнитивных нарушений, поскольку позволяет оценить не только выраженность снижения когнитивных показателей, но и структуру выявляемого дефицита, характер ошибок, особенности регуляции деятельности и возможные механизмы нарушений.

ГЛАВА 3. Результаты эмпирического исследования

3.1. Клинико-неврологическая характеристика пациентов с постковидным синдромом, перенёсших новую коронавирусную инфекцию в средней и лёгкой степенях тяжести

У всех 50 пациентов генеральной выборки были выявлены неврологические изменения с различной степенью выраженности (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты оценки неврологического статуса пациентов генеральной выборки

Выявленный симптом	Количество испытуемых (n)	Процент от генеральной выборки, %
Непостоянное нарушение координации при ходьбе	5	10
Диффузное снижение мышечного тонуса	15	30
Затухающий мелкокоразмашистый нистагм в крайних отведениях	12	24
Ассиметрия рефлекторного фона с расширением рефлекторных зон	28	56
Сенсорные нарушения в дистальных сегментах конечностей	9	18
Нечетко локализованные боли в конечностях систематического характера	10	20
Головная боль, иррадиирующая в затылочной области	29	58
Клинические признаки дизавтономии	40	80

У 45 из 50 (90%) пациентов генеральной выборки наблюдались отдельные симптомы, которые отражали вовлеченность различных структур головного мозга, но характеризовались легкой степенью, без формирования определенных синдромов или их сочетаний. Непостоянное нарушение координации при ходьбе (n=5) и диффузное снижение мышечного тонуса (n=15) в сочетании с диссоциацией

уровня сухожильных рефлексов по оси тела указывали на мозжечковую недостаточность. Затухающий мелкокорзмишистый нистагм в крайних отведениях был обнаружен у 12 пациентов. Большинство из обследованных (n=28; 56%) демонстрировали асимметрию рефлекторного фона конечностей с расширением рефлексогенных зон. При этом повышение глубоких рефлексов не сопровождалось патологическими пирамидными признаками. У 9 из 50 пациентов отмечались сенсорные нарушения в дистальных сегментах конечностей, включая снижение вибрационного чувства, а также болевой и температурной чувствительности. У 10 пациентов выявлялись нечетко локализованные боли в конечностях систематического характера. Головная боль, иррадиирующая в затылочной области, была зафиксирована у 58% (n=29) обследованных [104].

Клинические признаки дизавтономии оценивались по предложенному авторами алгоритму клинической оценки (глава 2.3.3) и наблюдались у 40 (80%) пациентов (таблица 2).

Таблица 2- Распространённость симптомов дизавтономии у пациентов генеральной выборки

Блок симптомов	Количество испытуемых (n)	Процент от генеральной выборки, %
Блок 1. Нарушения частоты сердечных сокращений и артериального давления	22	44
Блок 2. Нарушения периферического кровообращения	38	76
Блок 3. Изменения состояния кожи и потоотделения	29	58
Блок 4. Функциональное состояние кардиореспираторной системы	26	52
Блок 5. Нарушения сна	44	88

3.2. Синдромный нейропсихологический анализ когнитивных нарушений, астенических и психоэмоциональных расстройств у пациентов с постковидным синдромом

Для выявления когнитивного профиля постковидного пациента нами был проведен статистический анализ по каждой из проведенных методик путём сравнения среднего с константой. «С учётом объёма выборки (50 человек) и в соответствие с центральной предельной теоремой, нами использовались параметрические статистические методы. Сравнение среднего с константой проводилось с помощью одновыборочного Т-критерия Стьюдента. За константу брались средние значения нормы, указанные авторами методик, медиана среднего уровня выраженности признака в рамках нормы либо определенное нами нормальное значение.» [27, с. 256].

Сравнительный анализ по шкале Монреальская когнитивная шкала (MoCA), З. С. Насреддин. Так как на этапе отбора испытуемых критерием исключения были показатели по шкале MoCA, укладывающиеся в диапазон нормы, то полученные средние показатели по этой шкале в генеральной выборке (21, 92) значительно отличаются от нормальных (таблица 3). Полученная средняя по шкале укладывается в диапазон лёгких когнитивных нарушений (18-25 баллов), а также не имеет значимых различий со средним показателем, который демонстрируют пациенты с лёгкими когнитивными нарушениями (22,1). Также по результатам частотного анализа только 5 пациентов генеральной выборки продемонстрировали результаты, соответствующие умеренным когнитивным расстройствам, остальные пациенты уложились в диапазон лёгких когнитивных расстройств. Таким образом, у пациентов нашей выборки выявлены лёгкие когнитивные нарушения по скрининговой Монреальской шкале когнитивного дефицита [24].

Таблица 3 – Результаты сравнительного анализа по методике МОСа.* $p \leq 0,001$**

Методика	Среднее	Стандартное отклонение	Ошибка среднего	Значение критерия (константа)	Значение Т	Значимость (двусторонняя), p
МоСа	21,92	3	0,43	27,4	-12,735	0,0001***
МоСа	21,92	3	0,43	22,1	-0,418	0,678

По остальным когнитивным пробам и шкалам были выявлены значимые негативные отклонения от нормы. Исключением является проба «Бочка и ящик», направленная на исследование пространственных и квазипространственных представлений, в сравнении средних значений которой с нормой значимых отличий выявлено не было, однако тенденция к негативному отклонению обнаружена была (таблица 4). С данной пробой, по результатам частотного анализа, не справились 9 человек (18%).

Таблица 4 – Результаты сравнительного анализа по когнитивным шкалам. * $p \leq 0,001$**

[Приводится по: 26, с. 61-62]

Методика	Среднее	Стандартное отклонение	Ошибка среднего	Значение критерия (константа)	Значение Т	Значимость (двусторонняя), p
FAB	16,7	1,01	0,15	17,3	-3,951	0,0001***
Рисунок часов	9	0,99	0,14	9,5	-3,572	0,001***
Семантическая беглость	23	6,81	0,96	40,8	-18,468	0,0001***
Заучивание 10 слов	6,4	2,36	0,33	7,6	-3,588	0,001***
Символьно-цифровое кодирование	41,6	6,38	0,9	49,16	-8,376	0,0001***
Проба Хэда	8,02	2,05	0,29	9,5	-5,092	0,0001***
Понимание сравнительных конструкций	1,58	0,92	0,13	2,5	-7,012	0,0001***
«Бочка и ящик»	7,08	1,62	0,23	7,5	-1,826	0,074

Сравнительный анализ по методике Тест на семантическую вербальную беглость, Д. Барри. Самый большой отрицательный показатель Т выявлен по методике семантическая беглость речи, что означает наибольшее отклонение от нормы по этой методике (таблица 3). Частотный анализ показал, что ни один из испытуемых не продемонстрировал результат, укладывающийся в диапазон нормы. Действительно, во время выполнения данной пробы все испытуемые, назвав несколько слов, начинали испытывать выраженные затруднения. «Наиболее частые комментарии, которые давали пациенты во время и после выполнения пробы: «это мучительно», «они [слова] разбегаются», «у меня в голове пусто», «я не могу себя заставить найти слова». Многие пациенты испытывали недоумение и тревогу в связи с тем, что не могут выполнить данное задание, часть пациентов испытывали раздражение и злость на себя, за то, что им не удаётся собраться и найти подходящие слова. Данная методика оценивает скорость мыслительных процессов, состояние управляющих функций и семантической памяти, ассоциированные с префронтальными отделами, височной и теменной корой головного мозга.» [26, с. 74].

Семантическая память основана на запоминании смысловых характеристик понятий. Этот тип долговременной памяти отвечает за хранение и воспроизведение знаний о мире, фактов, понятий и значений слов. Она обеспечивает понимание языка, способность к распознаванию объектов и связыванию их с определёнными характеристиками или категориями.

Сравнительный анализ по методике Тест символно-цифрового кодирования К. М. Кили. Следующей методикой по величине негативного отклонения от нормы является методика символно-цифрового кодирования (таблица 3). Среднее количество символов, обработанное испытуемыми за 90 секунд – 41,6. Это значимо ниже среднего показателя. При этом среднее количество ошибок, которое было допущено испытуемыми при выполнении данной пробы, составляет 1, что является низким показателем. Частотный анализ показал, что результаты 16 испытуемых (32%) укладываются в диапазон нормальных значений.

Во время наблюдения за пациентами, выполняющими данную пробу, нами были отмечены следующие особенности: испытуемые выполняли задание медленно, несколько раз перепроверяя верность изображённых ими символов; совсем небольшое количество пациентов успело заучить отдельные определенные соотношения цифра-символ, продолжая заполнять их, не сверяясь с образцом; большая часть пациентов на протяжении выполнения всей пробы продолжало сверяться с ключом регулярно. Это может указывать на снижение оперативной памяти.

Данная методика оценивает скорость мыслительных процессов и концентрацию внимания, ассоциированных с префронтальными отделами головного мозга, а также зрительно-пространственное восприятие, ассоциированное с теменно-затылочными отделами.

Сравнительный анализ по методике Проба «Понимание сравнительных конструкций» Т.В. Ахутиной. Средний результат выполнения данной пробы также имеет большую величину негативного отклонения от нормы (таблица 3). Только 9 испытуемых (18%) смогли верно ответить на все 3 вопроса. «Следует отметить, что во время выполнения данной пробы, большая часть пациентов давала неверные ответы, которые затем подвергались дальнейшей самокоррекции после дополнительных раздумий, однако нами оценивался только первый неверный ответ. Большая часть пациентов просила дать им возможность воспользоваться бумагой и ручкой, в особенности при ответе на последний вопрос с двойным сравнением. По инструкции – пользоваться дополнительными средствами было нельзя. Также часть пациентов не были критичны к своим ошибкам, не все могли понять, почему их ответ оказался неверным.» [28, с. 62]

В выполнении данной пробы особенно заинтересованы теменно-височно-затылочные отделы головного, обеспечивающие квазипространственные представления.

Сравнительный анализ по методике Проба Г. Хэда, направленной на исследование пространственного праксиса. Следующей по величине негативного отклонения от нормы является проба Хэда (таблица 3). При оценке

результатов выполнения данной пробы важно учитывать характер ошибок, которые допускают испытуемые. «При выполнении данной методики не все пациенты с первого раза могли усвоить инструкцию, появлялась необходимость в повторном инструктировании; большая часть пациентов допускала импульсивные зеркальные ошибки с последующей самокоррекцией, которые тем не менее оценивались нами как ошибочные. По результатам частотного анализа только 21 испытуемый (42%) уложились в диапазон нормальных значений. Учитывая характер допускаемых ошибок, данная проба указывает на нарушение пространственных представлений, а также регуляторного праксиса, ассоциированных с теменно-затылочными и префронтальными отделами головного мозга.» [28, с. 62].

Сравнительный анализ по методикам Батарея лобной дисфункции (FAB) Б. Дюбуа и соавт., тесту «Рисунок часов» Г. Хэда, методике «Заучивание 10 слов» А.Р. Лурии. Показатели негативного отклонения от нормы по данным методикам незначительно отличаются друг от друга и являются наименьшими среди остальных, однако значимо отличаются от нормы (таблица 3). Во время выполнения методики «Рисунок часов» наиболее частой ошибкой была неверная постановка стрелок. Однако, чаще всего пациенты неверно понимали заданное время, которое им необходимо было показать, но ставили стрелки верно в соответствие с тем временем, которое поняли. Только 19 пациентов (38%) по результатам частотного анализа выполнили пробу на 10 баллов. Это указывает скорее на нарушение понимания обратных речевых конструкций, чем на пространственные и регуляторные нарушения. «Во время выполнения проб из шкалы FAB основная часть ошибок приходилась на пробу «Кулак-ребро-ладонь» (с пробой справились только 46% испытуемых, по результатам частотного анализа), в которой пациенты часто путали порядок элементов, а также на пробу «Беглость речи» (с пробой справились 58% испытуемых по результатам частотного анализа), что может указывать на дисфункцию заднелобных и префронтальных отделов головного мозга. При отсроченном воспроизведении 10 слов у пациентов не наблюдалось конфабуляторных включений, а подсказки категории либо выбор

из трёх вариантов помогали 92% испытуемых (46 человек). Это указывает на корковый характер нарушений памяти.» [28, с. 62].

Таким образом, в ходе исследования был проведён количественный и качественный анализ результатов, полученных по всем использованным методикам, с последующим синдромным анализом выявленных нарушений. Установлено, что наиболее дисфункциональными у пациентов с постковидными когнитивными нарушениями являются префронтальные отделы головного мозга и ассоциативные теменно-височно-затылочные области. Когнитивные расстройства после НКВИ проявляются сочетанием нейропсихологических синдромов дисфункции третичных корковых полей теменно-височно-затылочной зоны и префронтальной области головного мозга, которые могут быть объединены в единый «метасиндром».

Сравнительный анализ по методике Больничная шкала тревоги и депрессии (HADS) А. С. Зигмонд, Р. П. Снейт в адаптации Морозовой М.А. и соавторов. «Значимые негативные отклонения от порогового значения выраженности признака были выявлены по показателям депрессии (таблица 5). По данным частотного анализа лишь 2 испытуемых (4%) демонстрируют повышенный уровень депрессии. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии у обследуемых выраженных депрессивных переживаний. По шкале тревоги значимых различий относительно верхнего порогового значения обнаружено не было, что указывает на наличие тревожных переживаний у испытуемых данной выборки. Согласно частотному анализу, 26 испытуемых (52%) имеют высокие показатели по этой шкале. При этом ни один из респондентов не сообщал о депрессивных переживаниях; сниженное настроение, на которое указывали некоторые испытуемые (24%, 12 человек), объяснялось ими как следствие безуспешных попыток справиться с возникшими симптомами либо как ситуационная «минутная слабость». В то же время большинство пациентов (92%, 46 человек) отмечали повышенный уровень тревоги, который не всегда связывали с переживаниями по поводу состояния своих ВПФ. Испытуемые описывали

тревогу как возникающую «без повода» или по, с их точки зрения, незначительным причинам.» [27, с. 256]. Также отмечались вечерние и ночные мыслительные руминации, эпизоды гипервентиляции и ощущение внутренней дрожи. Дополнительно фиксировались внешние проявления тревоги: у многих наблюдался ускоренный темп речи, сбивчивое дыхание, множество мелких движений руками и ногами (постукивания, подрагивания), признаки неусидчивости, а также потребность задавать исследователю большое количество уточняющих вопросов.

Таблица 5 – Результаты сравнительного анализа по методике HADS. * $p \leq 0,001$**

Методика	Среднее	Стандартное отклонение	Ошибка среднего	Значение критерия (константа)	Значение Т	Значимость (двусторонняя), р
HADS, депрессия	5,18	2,593	0,37	10	-13,146	0,001***
HADS, тревога	8,12	3,44	0,48	9	-1,807	0,077

Сравнительный анализ по методике Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) Э. М. Сметс. Все пациенты предъявляли жалобы на астению, быструю истощаемость или постоянную беспричинную усталость. «При статистической обработке результатов по данной методике в качестве констант нами использовались два показателя: пороговое значение (12 баллов), превышение которого свидетельствует о выраженной астении, а также медиана высокого уровня её выраженности (16 баллов). Средние значения по шкале общей астении (14 баллов) демонстрируют значимое отрицательное отклонение от уровня высокой выраженности признака и значимое положительное отклонение от порогового уровня астенизации, что позволяет говорить об умеренной общей астении у испытуемых нашей выборки (таблица 6).» [27, с. 257]. По данным частотного анализа нормальные показатели общей астении отмечаются лишь у 15 испытуемых (30%). Наиболее информативными являются результаты, отражающие отдельные компоненты астении. Минимальным оказался средний показатель по шкале

«снижение мотивации» (8,38 балла): он значимо ниже порогового значения выраженной астенизации, следовательно, данный компонент выражен слабее остальных. Частотный анализ показывает, что выраженное снижение мотивации выявлено только у 6 испытуемых (12%). Эти данные согласуются с результатами наблюдения и беседы: пациенты настроены на активную работу в ходе исследования, стремятся преодолеть возникшие симптомы, демонстрируют высокий комплаенс в лечении и заявляют активную жизненную позицию. Наибольшее среднее значение (11,72 балла) и наименьшее отрицательное отклонение от порогового уровня выраженной астении (не достигающее значимости) показала шкала «психическая астения». Частотный анализ свидетельствует, что 21 испытуемый (42%) имеет высокие показатели по данной шкале, что позволяет считать её наиболее выраженной. Действительно, большинство жалоб относилось к проявлениям психической усталости: трудности концентрации внимания, ощущение, что «голова быстро устаёт», отсутствие эффекта отдыха в отношении работоспособности, «память подводит», появление эмоциональной раздражительности. Средние значения по шкалам «физическая астения» (11,08) и «пониженная активность» (11,42) также значимо не отличаются от порогового значения выраженности астении, однако величина их отрицательного отклонения выше, чем по шкале психической астении. Следовательно, указанные компоненты также представлены в нашей выборке, но выражены слабее, чем психическая астения.

Таким образом, у испытуемых нашей группы наблюдается высокий уровень общей астении, наиболее выраженным компонентом которой является психическая астения, на фоне низких показателей снижения мотивации.

Таблица 6 – Результаты сравнительного анализа по методике MFI-20. *** $p \leq 0,001$

Методика	Среднее	Стандартное отклонение	Ошибка среднего	Значение критерия (константа)	Значение Т	Значимость, р
MFI20, общая астения	14	2,95	0,42	16	-4,796	0,0001***
MFI20, общая астения	14	2,95	0,42	12	4,796	0,0001***
MFI20, психическая астения	11,72	3,47	0,49	16	-8,721	0,0001***
MFI20, психическая астения	11,72	3,47	0,49	12	-0,571	0,571
MFI20, физическая астения	11,08	4,56	0,64	16	-7,634	0,0001***
MFI20, физическая астения	11,08	4,56	0,64	12	-1,427	0,16
MFI20, пониженная активность	11,42	3,77	0,53	16	-8,58	0,0001***
MFI20, пониженная активность	11,42	3,77	0,53	12	-1,086	0,283
MFI20, снижение мотивации	8,38	2,51	0,35	16	-21,499	0,0001***
MFI20, снижение мотивации	8,38	2,51	0,35	12	-10,213	0,0001***

Сравнительный анализ по методике Самочувствие-активность-настроение (САН), А. Доскина, Н. А. Лаврентьевой, В. Б. Шарай, М. П. Мирошникова. Средние показатели по данным шкалам мы сопоставляли с нижней границей нормы (30 баллов) и со средним нормативным значением (40 баллов). По всем шкалам выявлено значимое положительное отклонение относительно нормы (таблица 7). При этом по шкале самочувствие ($M = 43,42$) значимых различий со средним нормативным значением не обнаружено. Значимое превышение среднего

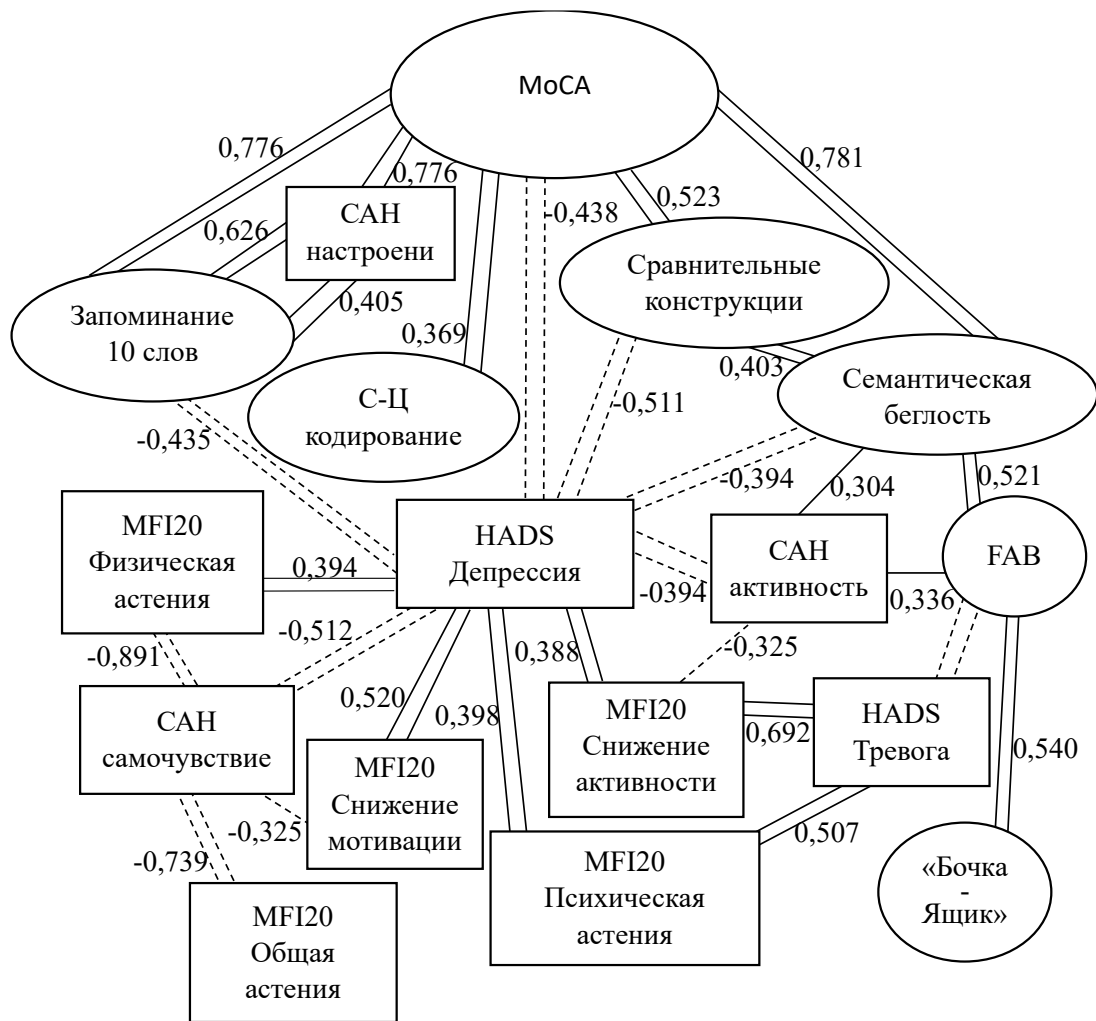
показателя нормы отмечается по шкалам активность и настроение; максимальное среднее значение (45,5 балла) и наибольшее положительное отклонение зафиксировано по шкале настроение. Минимальное среднее значение наблюдается по шкале самочувствие (43,42). Согласно частотному анализу, в нормативный диапазон укладываются: по шкале самочувствие – 26 испытуемых (52%), по шкале активность – 27 испытуемых (54%), по шкале настроение – 29 испытуемых (58%). Полученные результаты согласуются с данными наблюдения и показателями по другим методикам: испытуемые реже сообщали о нарушениях эмоционального фона и неготовности к активной работе, и чаще указывали на ощущение психологического и физиологического дискомфорта.

Таблица 7 – Результаты сравнительного анализа по методике САН. * $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$
[Приводится по: 26, с. 63]**

Методика	Среднее	Стандартное отклонение	Ошибка среднего	Значение критерия (константа)	Значение Т	Значимость, р
САН, самочувствие	43,42	12,656	1,79	30	7,497	0,0001***
САН, самочувствие	43,42	12,656	1,79	40	1,911	0,062
САН, активность	44,92	12,72	1,79	30	8,291	0,0001***
САН, активность	44,92	12,72	1,79	40	2,734	0,009**
САН, настроение	45,5	9,25	1,3	30	11,859	0,0001***
САН, настроение	45,5	9,25	1,3	40	4,218	0,0001***

Корреляционный анализ внутри генеральной выборки. С целью установления взаимосвязей между показателями шкал, оценивающих эмоциональную сферу, и шкал, оценивающих когнитивные функции, а также между показателями скрининговых методик, определяющих общий уровень когнитивной сохранности,

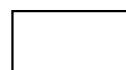
и нейропсихологическими шкалами, и пробами, оценивающими отдельные ВПФ, нами был проведен корреляционный анализ. По результатам корреляционного анализа нами была построена корреляционная плеяда, включающая основные выявленные взаимосвязи (рисунок 9). Результаты по шкале МОСа, как основной скрининговый показатель степени выраженности когнитивного дефицита, имеет сильные положительные корреляционные взаимосвязи с результатами методик «Семантическая беглость», «Понимание сравнительных конструкций» и «Символьно-цифровое кодирование», в выполнение которых делает большой вклад зоны ТРО и префронтальные отделы головного мозга. Отрицательную сильную взаимосвязь результаты по шкале МОСа имеют с выраженностью депрессии по шкале HADS. В свою очередь, уровень депрессии по HADS имеет сильную отрицательную взаимосвязь с результатами методик «Семантическая беглость» и «Понимание сравнительных конструкций», что может указывать как на негативное влияние депрессивных переживаний на функционирование префронтальных отделов и зон ТРО, так и на вклад дисфункции префронтальных отделов ГМ и зоны ТРО в формирование депрессивных переживаний; сильную положительную связь со всеми субшкалами астении по шкале MFI-20, что указывает на взаимосвязь депрессивных переживаний и различных видов астении. Результаты по шкале депрессии HADS также имеют сильную отрицательную взаимосвязь с результатами методики «Запоминание 10 слов», что может указывать на влияние депрессивных переживаний на состояние памяти. Интересными также являются выявленные сильные положительные взаимосвязи степени выраженности тревоги по шкале HADS со степенью выраженности психической астении по MFI20 и уровнем снижения активности по MFI-20, что указывает на взаимосвязь астении с тревожными переживаниями. Также степень выраженности тревоги имеет сильную отрицательную взаимосвязь с результатами по шкале FAB, что может указывать на отрицательное влияние тревожных переживаний на функционирование префронтальных отделов ГМ [30].



Условные обозначения



Шкалы, оценивающие
состояние когнитивных
функций



Шкалы, оценивающие
эмоциональную сферу



Положительная
корреляция значима на
уровне 0,01



Отрицательная
корреляция значима на
уровне 0,01



Положительная
корреляция значима на
уровне 0,05



Отрицательная
корреляция значима на
уровне 0,05

Рисунок 9 – Корреляционная плеяда по результатам корреляционного анализа внутри генеральной выборки

3.3. Влияние социально-демографических, образовательных и социально-экономических факторов на когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов

Для более глубокого понимания факторов, влияющих на когнитивный профиль постковидных пациентов, помимо сравнения показателей когнитивных шкал испытуемых генеральной выборки со средними нормативными значениями, нами также проведён сравнительный анализ результатов когнитивных шкал внутри генеральной выборки в зависимости от таких факторов, как пол, социальный статус, семейное положение и другие социально-демографические характеристики.

Сравнение по полу.

В сравнительном анализе по полу были выявлены различия, значимые на уровне $p > 0,05$ только по методике «Запоминание 10 слов». У женщин результаты по данной методике значимо выше. Следует отметить, что значимых различий между средними возраста мужчин и женщин, вошедших в нашу выборку, выявлено не было, но средний возраст женщин (46,84) меньше, чем средний возраст мужчин (50,4) (рисунок 10).

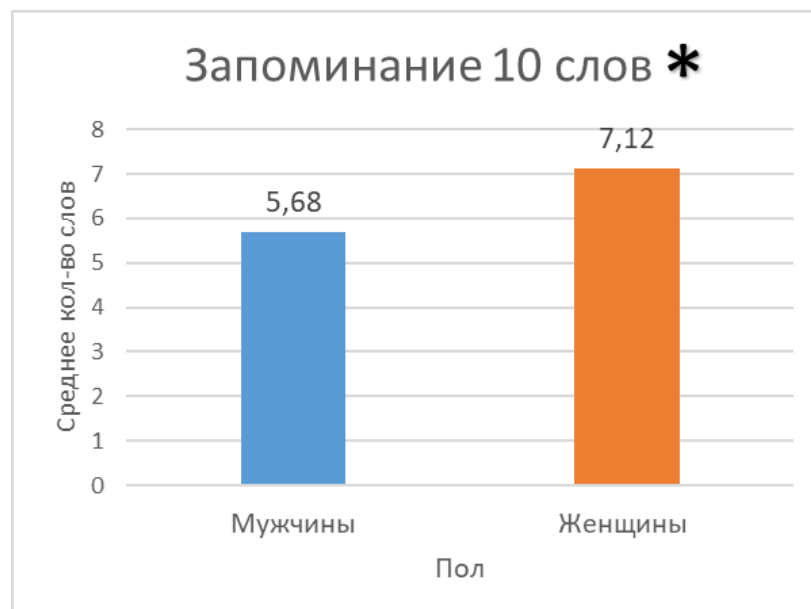


Рисунок 10 – Различия в показателях методики «Запоминание 10 слов» в зависимости от пола. * $p \leq 0,05$

Сравнение по семейному положению.

Значимые различия при сравнении одиноких испытуемых и тех, кто находится в официальном браке либо проживает с партнёром, были выявлены только по шкале физической астении по MFI20 (рисунок 11). Одинокие испытуемые испытывают значимо более выраженную физическую астению. Возможно, это связано с образом жизни, более характерным для одиноких людей и людей, имеющих постоянного партнёра: многие одинокие люди чаще остаются дома, пренебрегают физическими нагрузками, не так мотивированы на поддержание порядка дома. Люди, имеющие партнёра, часто мотивируют друг друга на совместный досуг, чувство взаимной ответственности стимулирует выполнять бытовые обязанности.

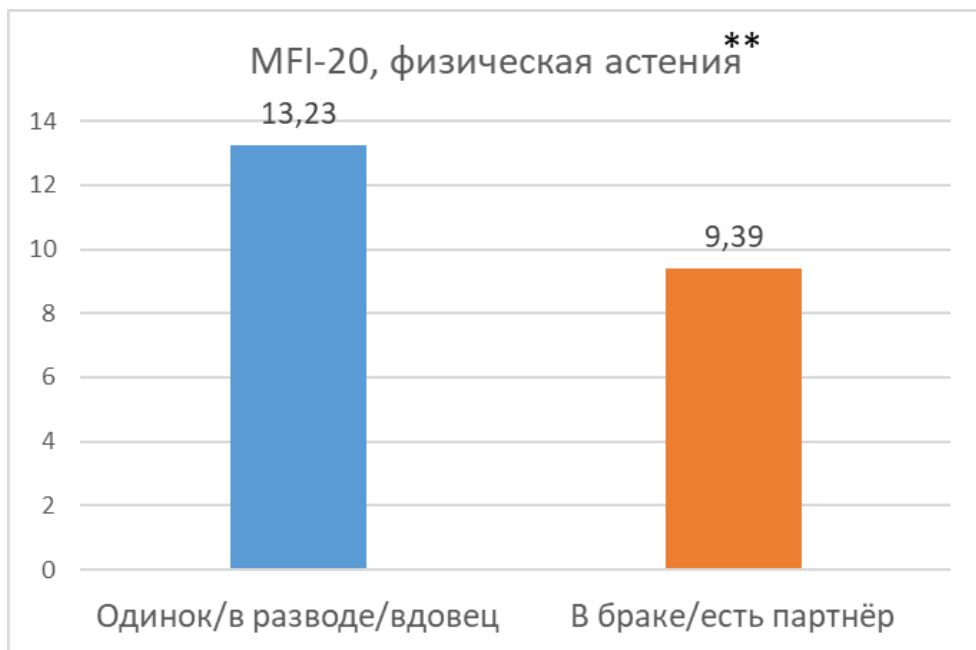


Рисунок 11 – Различия в показателях методики MFI-20 в зависимости от семейного положения. ** $p \leq 0,01$

Сравнительный анализ групп испытуемых, имеющих или не имеющих несовершеннолетних детей, выявил значимые различия по когнитивным шкалам и шкалам, исследующим эмоциональный фон (рисунок 12). У испытуемых,

имеющих маленьких детей, значимо выше показатели настроения по методике САН, выше показатели по шкале МОСа, выше семантическая беглость и лучшие показатели памяти по методике «Запоминание 10 слов». Вероятно, это связано с тем, что наличие в семье несовершеннолетних детей стимулирует к когнитивной гибкости, большему количеству внутрисемейного общения, запоминанию и удержанию в памяти большого количества информации.

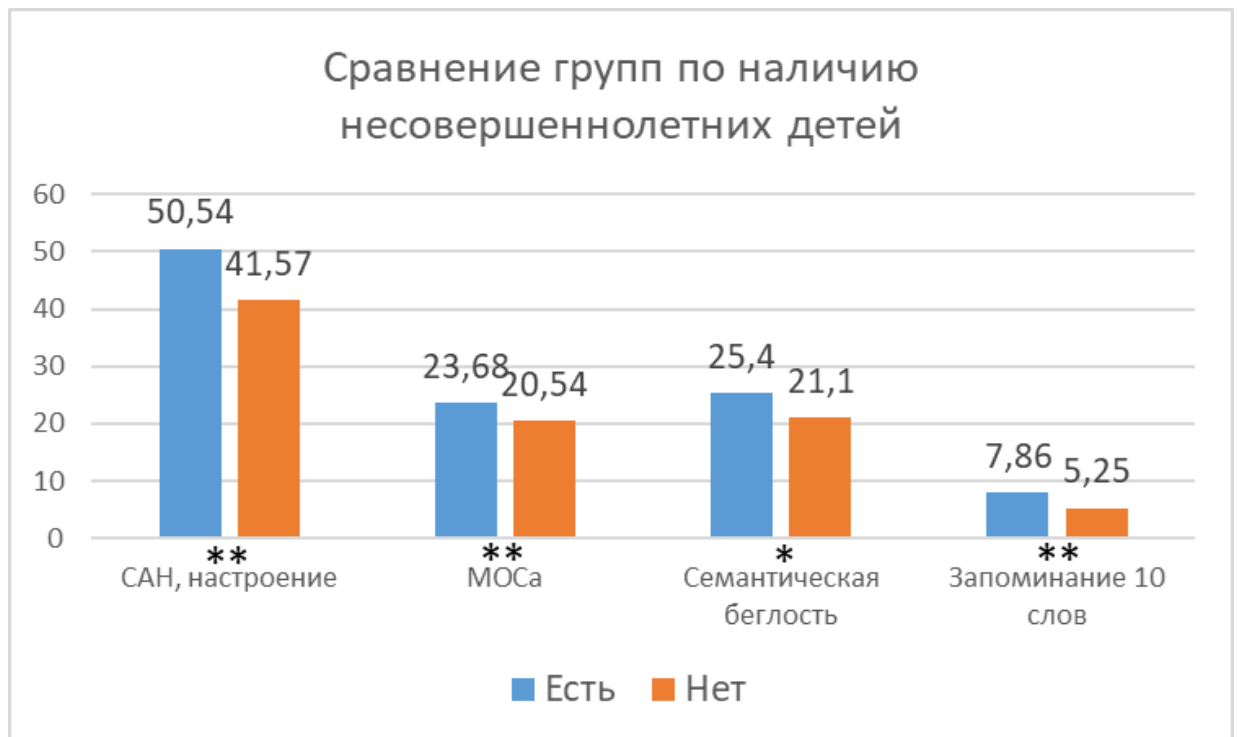


Рисунок 12 – Сравнение показателей методик в зависимости от наличия несовершеннолетних детей у испытуемых. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

Сравнение по наличию вредных привычек.

У курящих пациентов выявлены значимо более низкие показатели в основном по когнитивным шкалам, в особенности по показателям семантической беглости речи, состоянию памяти и общей выраженности когнитивных нарушений по МОСа (рисунок 13). Данные результаты могут объясняться тем, что курение оказывает негативное воздействие на состояние сосудов головного мозга, что может быть причиной когнитивных нарушений и ускорять их развитие. Также у

курящих пациентов значимо ниже показатели настроения по методике САН. Выявленная взаимосвязь может объясняться тем, что пациенты с исходно сниженным настроением и высоким уровнем тревожности часто начинают курить в качестве попытки психологической компенсации. В данном случае табакокурение используется ими как доступный способ искусственной стабилизации эмоционального фона и уменьшения уровня тревоги [37].

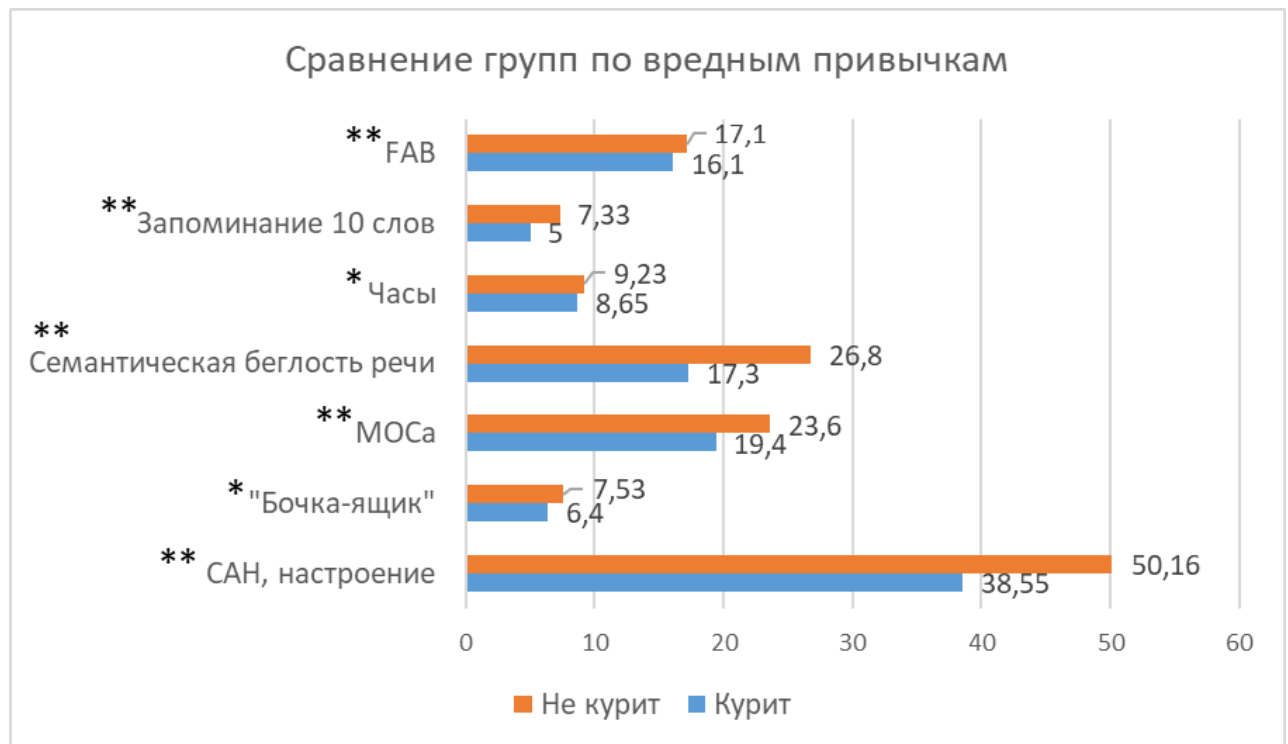


Рисунок 13 – Сравнение показателей методик в зависимости от статуса курения испытуемых (курящие и некурящие). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

Среди непьющих пациентов и тех, кто употребляет алкоголь 1 раз в неделю были выявлены значимые различия в эмоциональной сфере (рисунок 14). Пациенты, выпивающие раз в неделю, имели значимо более высокие показатели общей астении, а также её физического компонента и снижение активности. Также данная часть пациентов имела значимо более низкие показатели настроения по методике САН. Причиной этому может быть негативное влияние алкоголя на

состояние эмоциональной сферы в целом: снижение способности к контролю эмоций, снижение общего фона настроения [41].

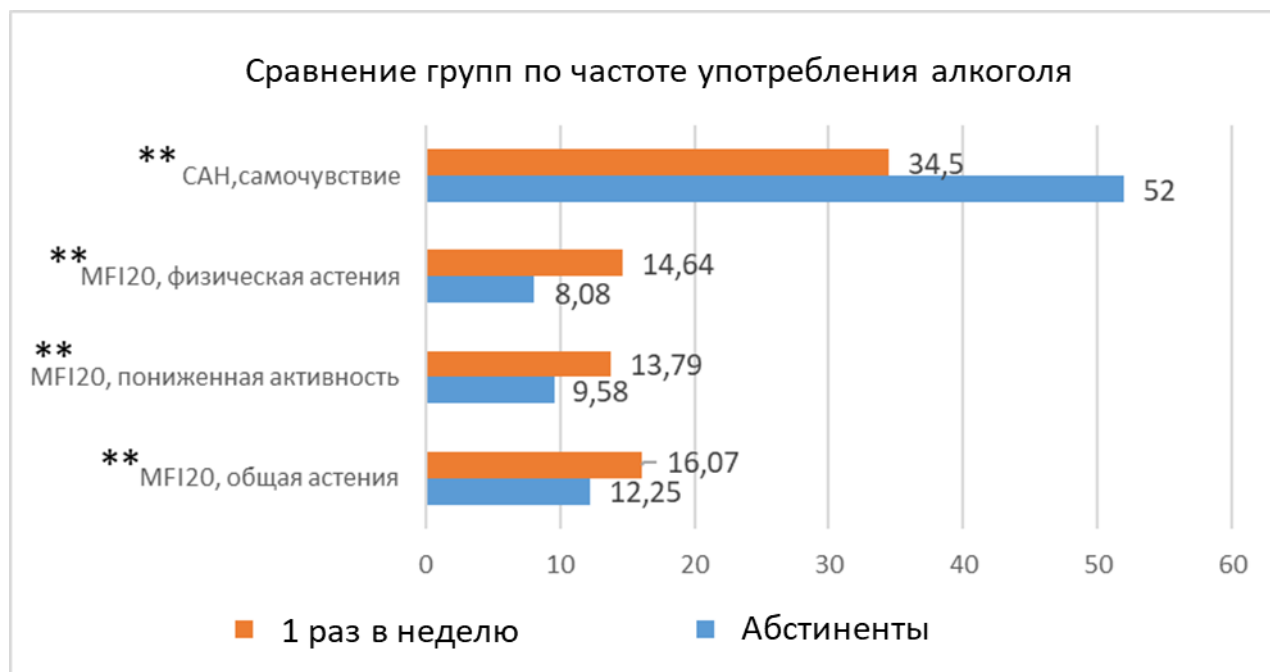


Рисунок 14 – Сравнение показателей методик в зависимости от частоты употребления алкоголя испытуемыми. ** $p \leq 0,01$

Сравнение по социальному статусу.

Испытуемые с высшим образованием демонстрировали значимо более высокие показатели по шкалам «Семантическая беглость речи», «Понимание сравнительных конструкций», «Бочка-ящик», «Часы», «FAB» (рисунок 15). Возможное объяснение этому – специфика высшего образования, одной из целей которого является развитие абстрактного и критического мышления, речи, ораторского искусства, а также обязательное наличие общеобразовательных предметов на первых курсах вузов (история, культурология, философия, логика, этика), изучение которых улучшает те высшие психические функции, на проверку которых направлены вышеуказанные методики.

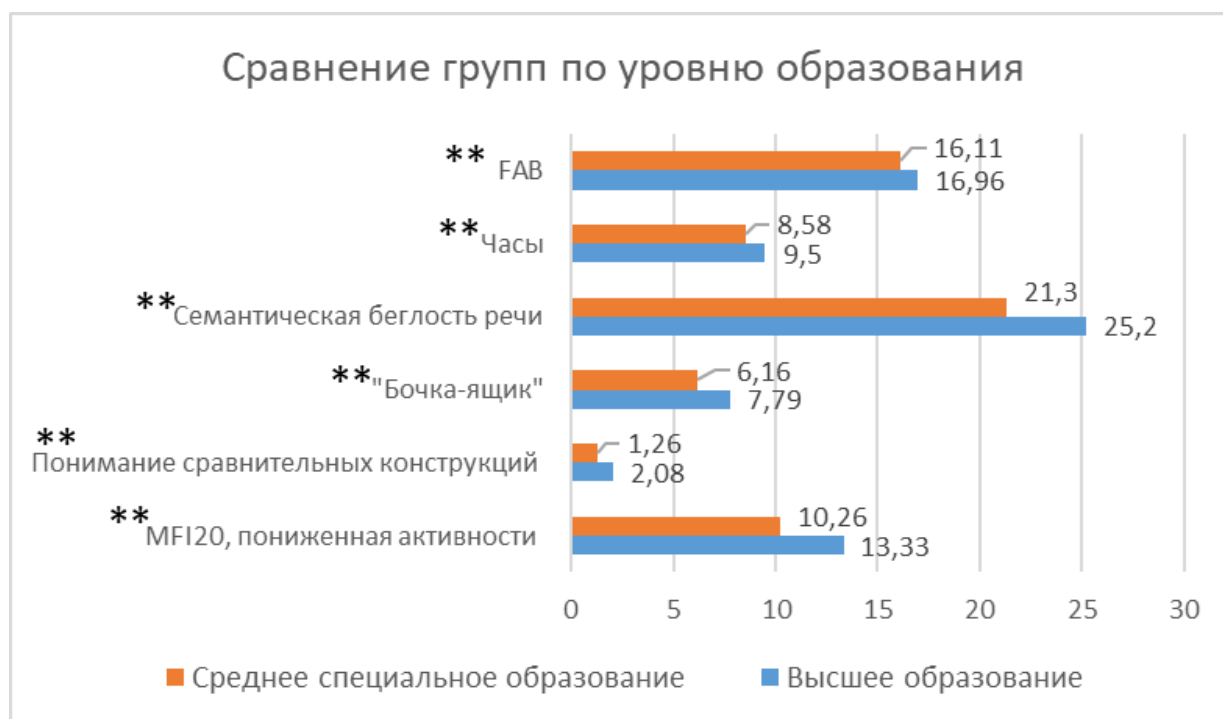


Рисунок 15 – Сравнение показателей методик в зависимости от уровня образования испытуемых. ** $p \leq 0,01$

Сравнивая группы по специфике трудовой деятельности, были выявлены значимые на уровне $p > 0,05$ различия по показателям шкалы МОСа и «Запоминание 10 слов» (рисунок 16). Вероятно, это связано с тем, что испытуемые, занимающиеся интеллектуальным трудом, чаще имеют высшее образование, а также, интеллектуальный труд чаще, чем ручной, требует когнитивных усилий: необходимость запоминать большие объёмы информации, работать с абстрактными понятиями и объектами, оперировать большими массивами информации.

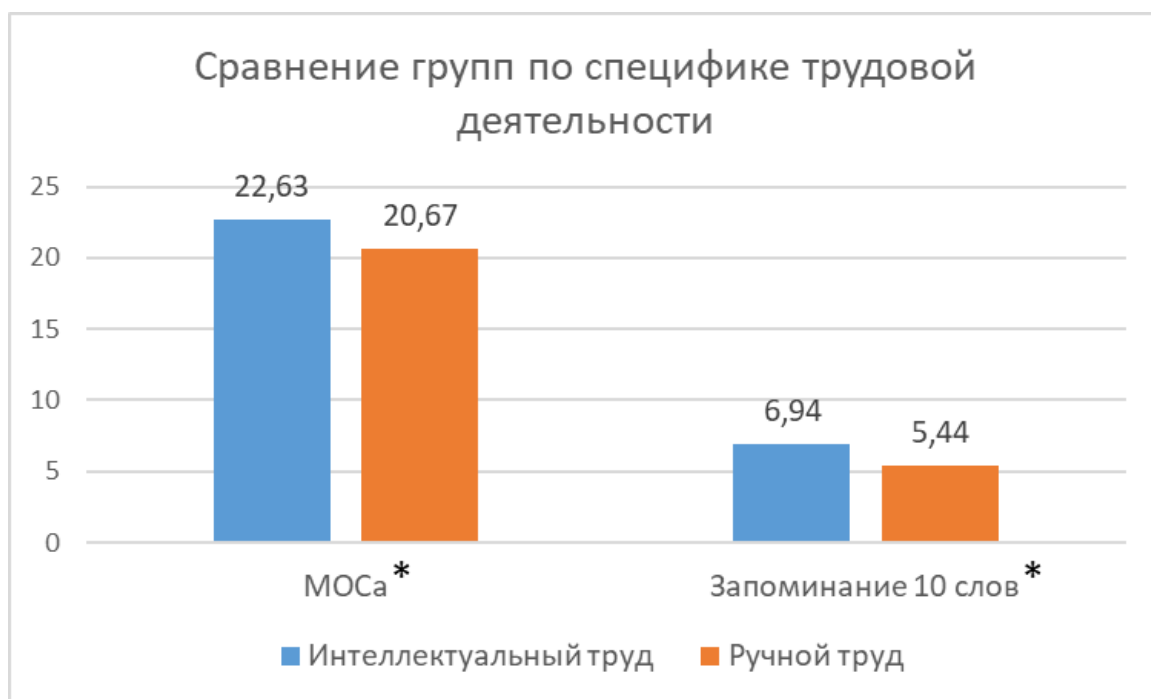


Рисунок 16 – Сравнение показателей методик в зависимости от специфики трудовой деятельности испытуемых. * $p \leq 0,05$

Сравнение по степени тяжести заболевания.

Сравнивая пациентов со средней и лёгкой степенью тяжести заболевания, были выявлены значимые различия по многим когнитивным шкалам и тестам, исследующим эмоциональный фон (рисунок 17). Анализируя средние показатели, выявлено, что у пациентов, перенесших болезнь в лёгкой степени, показатели по когнитивным шкалам выше, выше показатель настроения по методике САН, ниже выраженность тревоги по HADS и психической астении по MFI-20. Данные результаты могут объясняться более интенсивным воздействием на организм болезни средней степени выраженности, в сравнении с лёгкими: выше уровень общей интоксикации, больше объём поражения лёгких, большее количество сопутствующих симптомов.

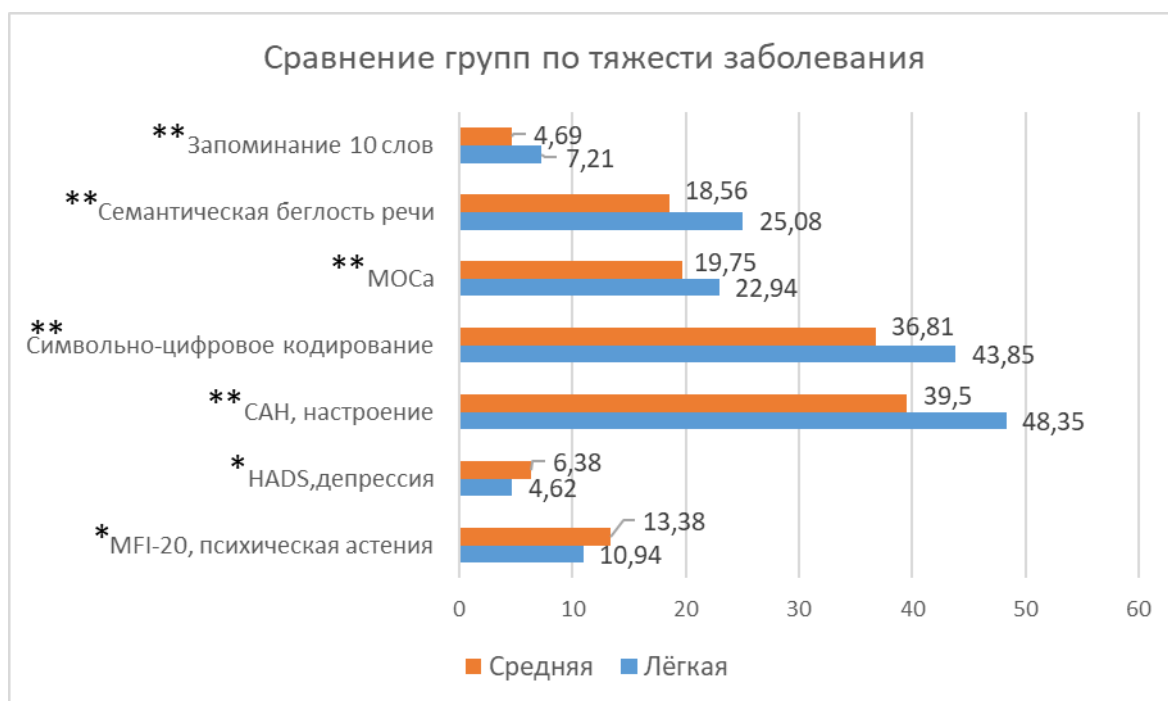


Рисунок 17 – Результаты показателей методик в зависимости от тяжести течения заболевания испытуемых. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

Сравнение по отдельным неврологическим симптомам.

Мы провели сравнительный анализ состояния высших психических функций (ВПФ) у пациентов, имеющих отдельные неврологические симптомы (указанные нами в таблице 1). В результате анализа значимых различий не было выявлено ни в одном из сравнений. Это может указывать на то, что когнитивные симптомы в данном контексте представляют собой отдельные проявления и не имеют видимой взаимосвязи с различными неврологическими симптомами.

У пациентов после перенесенной НКВИ выявляются отдельные неврологические симптомы (90%, $n=45$), с нарушением функций легкой степени выраженности, наиболее частыми из которых являются: асимметрия рефлекторного фона конечностей с расширением рефлексогенных зон (88%, $n=44$), невропатия отдельных нервов и нарушение вегетативной регуляции (80%, $n=40$), головная боль (58%, $n=29$), атаксия (54%, $n=27$).

Корреляционный анализ по возрасту.

Анализ взаимосвязи возраста с полученными данными показал, что у более возрастных пациентов ниже показатели когнитивных шкал (в особенности показатели слухоречевой памяти, беглости речи и общий уровень сохранности когнитивных функций), а также ниже настроение по САН и выраженное снижение мотивации по MFI-20 (таблица 8). Данные результаты соотносятся с особенностями пожилого возраста и характером снижения когнитивных функций и настроения при нормальном старении.

Таблица 8 – Корреляционный анализ связей показателей методик с возрастом испытуемых. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

Методика	Возраст
МОСа	-0,485**
Семантическая беглость	-0,354*
Запоминание 10 слов	-0,375**
Понимание савнительных конструкций	-0,341*
MFI-20, снижение мотивации	0,307*
САН, настроение	-,341*

3.4. Определение клинически значимых мишеней когнитивной реабилитации и психологической коррекции пациентов с постковидным синдромом

Опираясь на результаты проведённого синдромного нейропсихологического анализа, представленного в главе 3.2, нами были выделены основные клинически значимые коррекционные мишени, определяющие структуру и содержание программы когнитивной реабилитации пациентов с постковидным синдромом. Выделение данных мишеней осуществлялось с учётом не только выраженности выявленных нарушений, но и их функциональной значимости для повседневной, профессиональной и социальной деятельности пациентов.

Ведущими когнитивными нарушениями у обследованных пациентов являются нарушения квазипространственных представлений, семантической памяти, снижение скорости мышления, а также недостаточность регуляторного праксиса. Выявленные расстройства могут проявляться в трудностях ориентировки и оперирования пространственно организованной информацией, снижении эффективности усвоения, хранения и воспроизведения вербально-смыслового материала, замедлении выполнения мыслительных операций, увеличении времени принятия решений и снижении продуктивности интеллектуальной деятельности. Недостаточность регуляторного праксиса отражает нарушения программирования, произвольной организации и контроля деятельности, что может сопровождаться трудностями поддержания цели, планирования последовательности действий, переключения между различными видами деятельности и контроля за правильностью выполнения заданий. В совокупности выявленные нарушения формируют основные направления коррекционного воздействия.

Выявленные нарушения определяют основные направления коррекционной работы и будут рассматриваться в качестве клинически значимых коррекционных мишеней.

Таким образом, проведённое исследование показало, что когнитивные нарушения у пациентов после НКВИ преимущественно затрагивают регуляторные, нейродинамические и речемышлительные компоненты познавательной деятельности. По сравнению с нормативными значениями выявлены статистически значимые негативные отклонения по большинству использованных методик. Наиболее выраженное снижение отмечено в сфере семантической речевой беглости: ни один пациент не достиг нормативного диапазона, что указывает на трудности актуализации словесного материала, семантического поиска и произвольной регуляции речевой деятельности.

Также выявлено снижение управляющих функций, слухоречевой памяти, скорости переработки информации, понимания сложных логико-грамматических конструкций и зрительно-пространственной организации деятельности. Таким

образом, постковидные когнитивные нарушения включают трудности программирования и контроля, замедление когнитивных процессов, снижение эффективности памяти и нарушения сложной смысловой и пространственной переработки информации.

Пространственные и квазипространственные представления в среднем были относительно сохранены, однако негативная тенденция и трудности выполнения заданий у части пациентов свидетельствуют о неполной сохранности данной сферы, особенно при повышении сложности и необходимости произвольного контроля.

Внутригрупповой анализ показал связь выраженности когнитивных и эмоционально-астенических нарушений с социально-демографическими и поведенческими характеристиками пациентов. Более высокие показатели по отдельным когнитивным функциям выявлены у женщин, лиц с высшим образованием и пациентов, имеющих несовершеннолетних детей. У курящих пациентов отмечались более низкие когнитивные показатели и менее благоприятное эмоциональное состояние, а у лиц, употребляющих алкоголь несколько раз в месяц, — большая выраженность астении и снижение настроения.

Основными мишенями коррекции у пациентов с постковидными когнитивными нарушениями являются нарушения квазипространственных представлений, семантической памяти, снижение скорости мышления и недостаточность регуляторного праксиса.

ГЛАВА 4. Разработка и проверка эффективности метода мультимодальной персонифицированной нейрореабилитации постковидных когнитивных расстройств

4.1 Процедура проверки эффективности разработанного метода

Для оценки эффективности разработанного нами метода (описана в главе 2.4) были отобраны 40 испытуемых из генеральной выборки, подходящих под критерии включения. Каждому из пациентов была проведена в начале скрининговая, затем нейропсихологическая диагностика с применением синдромного анализа, составлен индивидуальный когнитивный профиль, включающий синдромальный и топически-ориентированный анализ нарушений. Был проведен осмотр врачом физиотерапевтом с целью исключения наличия противопоказаний к физиотерапевтическому лечению.

«Затем пациенты были случайным образом распределены на две группы. Пациенты 1-й группы (основной) проходили реабилитацию по разработанной нами методике, включавшей параллельное применение рТМС на заранее определённые зоны и нейрокоррекционные занятия. Пациенты 2-й группы получали реабилитацию по стандартному протоколу, регламентированному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 года № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых», а также клиническими рекомендациями, представленными на сайте Союза реабилитологов России.» [26 с. 72]. В рамках данного протокола проводились процедуры рТМС по схеме, предложенной Р. Алькала-Лосано и соавт. (2018), включающей 6 зон-мишеней (описание приведено в главе 2.4), а также отдельно выполнялись коррекционные занятия с нейропсихологом. Каждый пациент обеих групп прошёл 15 коррекционных процедур продолжительностью 25-40 минут. Для пациентов 1 группы это были 15 совместных процедур рТМС и нейрокоррекции за 15 дней, для пациентов группы 2-15 процедур рТМС и 15 занятий с нейропсихологом за 15 дней. Оценка состояния КФ проводилась перед началом реабилитационной программы и через неделю день после её окончания.

Реабилитационная программа для пациентов основной группы подбиралась персонализированно под каждого пациента, но с учётом выявленного когнитивного профиля постковидного пациента. Таким образом, с каждым пациентом проводилась работа, направленная на коррекцию функций префронтальных зон и зон ТРО доминантного (левого полушария): работа с беглостью речи, квазипространственными представлениями, регуляторным праксисом и произвольным вниманием. Дополнительно работа проводилась на те зоны, дисфункции которых были выявлены у пациентов в процессе расширенной диагностики. Всего, помимо основных двух зон-мишеней (ТРО и префронтальные отделы слева), в работу включались максимум 2 зоны. Таким образом, количество зон воздействия варьировалось от 2 до 4 в различных комбинациях (рисунок 18, рисунок 19).

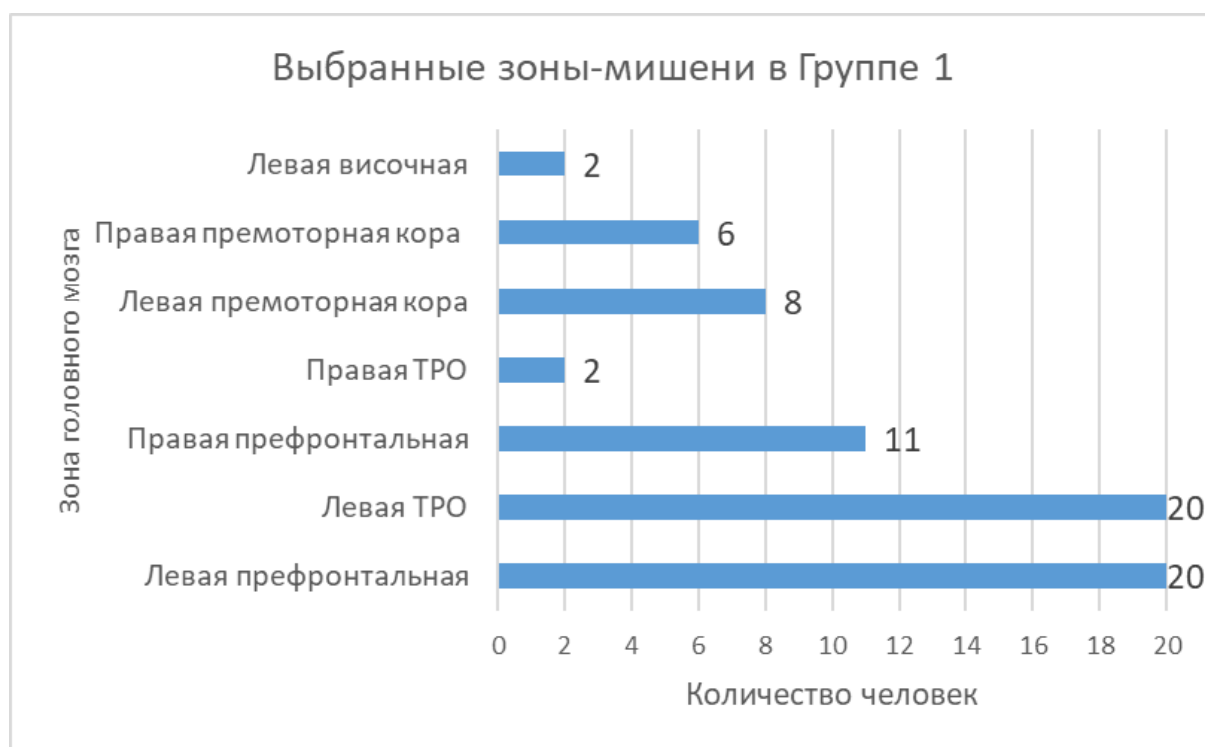


Рисунок 18 – Зоны-мишени для рТМС и нейрокоррекции в основной группе



Рисунок 19 – Зоны-мишени для нейрокоррекции в контрольной группе

Показатели шкал обеих групп были проверены на нормальность распределения с помощью статистического критерия Колмогорова-Смирнова. Ни одна из шкал не имела нормальное распределение (в силу объёмов выборки), в связи с чем в дальнейшем нами были использованы непараметрические статистические критерии.

Далее нами был проведён сравнительный анализ показателей по использованным методикам у испытуемых обеих групп до начала реабилитационных программ с применением непараметрического критерия U Манна-Уитни для независимых выборок. Статистически значимых различий не было выявлено ни по одной из применяемых методик, что подтверждает однородность сформированных групп (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ результатов показателей методик испытуемых обеих групп

Методика	Группа1, основная	Группа2, контрольная	Значимость
МОСа	23	22,15	0,799
FAB	16,1	16,1	0,925
Рисунок часов	7,7	7,95	0,583
Запоминание 10 слов	6,3	6,7	0,461
Семантическая беглость речи	22,8	23,6	0,698
Символьно- цифровое кодирование	39,1	39,3	1
MFI-20, общая астения	2,5	3,7	0,841
HADS, тревога	3,8	3,5	0,565
HADS, депрессия	2,9	2,5	0,253

Затем был проведён сравнительный анализ показателей по использованным методикам в каждой группе после проведённых коррекционных мероприятий (таблица 10). Средние значения по всем шкалам были выше в группе 1 (нейрокоррекция + рТМС). Статистически значимые различия были выявлены по шкалам МоСа, «Запоминание 10 слов», «Символьно-цифровое кодирование», а также MFI-20 (общая астения).

Таблица 10 – Сравнительный анализ показателей методик каждой группы после проведенных коррекционных мероприятий. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,001$**

Методика	Группа 1, основная	Группа 2, контрольная	Значимость
МОСа	27,6	24,2	0,002**
FAB	17,6	17,05	0,056

Продолжение таблицы 10

Методика	Группа 1, основная	Группа 2, контрольная	Значимость
Рисунок часов	9,5	8,9	0,056
Запоминание 10 слов	8,8	7,9	0,026*
Семантическая беглость речи	28	26,8	0,698
Символьно-цифровое кодирование	51,6	44,9	0,01*
MFI-20, общая астения	7,7	11,9	0***
HADS, тревога	4,9	7,4	0,013
HADS, депрессия	4,1	5,5	0,072

Затем мы сравнили значимость различий между показателями динамики (Δ , в баллах), продемонстрированными обеими группами до начала и после коррекционных мероприятий. Статистически значимые различия были выявлены по всем шкалам с более высокими средними показателями динамики в группе 1 (нейрокоррекция + рТМС), за исключением шкал MoCA, FAB и HADS (депрессия). Однако и по этим шкалам средние показатели динамики также были выше в группе 1 (таблица 11).

Таблица 11 - Значимость различий между показателями динамики в баллах обеих групп до начала коррекционных мероприятий и после. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,001$**

Методика	Группа 1, основная	Группа 2, контрольная	Значимость
MoCa	4,62	4,6	0,925
FAB	1,5	0,95	0,056
Рисунок часов	1,8	1	0,002**
Запоминание 10 слов	2,5	1,2	0***
Семантическая беглость речи	5,2	3,2	0***

Продолжение таблицы 11

Методика	Группа 1, основная	Группа 2, контрольная	Значимость
Символьно-цифровое кодирование	12,4	5,5	0***
MFI-20, общая астения	6,25	1,75	0***
HADS, тревога	4,6	1,6	0***
HADS, депрессия	2,45	1,75	0,174

Затем мы сравнили значимость различий в показателях ДО и ПОСЛЕ коррекционных мероприятий в обеих группах (таблица 12, таблица 13).

Таблица 12 - Значимость различий в показателях до и после коррекционных мероприятий в основной группе. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,001$**

Группа 1, основная	ДО	ПОСЛЕ	Значимость
МОСа	23	27,65	0***
FAB	16,1	17,6	0***
Рисунок часов	7,7	9,5	0***
Запоминание 10 слов	6,3	8,85	0***
Семантическая беглость речи	22,8	28	0,018*
Символьно-цифровое кодирование	39,1	51,6	0***
MFI-20, общая астения	14	7,75	0***
HADS, тревога	9,5	4,9	0***
HADS, депрессия	6,5	4,1	0,007**

Таблица 13 – Значимость различий в показателях до и после коррекционных мероприятий в контрольной группе. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,001$**

Группа 2, контрольная	ДО	ПОСЛЕ	Значимость
МОСа	22,6	24,25	0,01*
FAB	16	17,05	0,004**
Рисунок часов	7,75	8,95	0***
Запоминание 10 слов	6,7	7,95	0,005**
Семантическая беглость речи	22,65	26,8	0,56
Символьно-цифровое кодирование	38,45	44,9	0,026*
MFI-20, общая астения	13,6	11,95	0,127
HADS, тревога	8,9	7,45	0,211
HADS, депрессия	6,95	5,5	0,127

В основной группе пациентов значимы различия по всем шкалам.

Таким образом, полученные статистические результаты позволяют сделать вывод о большей эффективности мультимодальной нейрореабилитации в сравнении со стандартными реабилитационными протоколами [24].

Для дальнейшей оценки эффективности данного метода мы планируем сформировать группу пациентов, получающих в рамках реабилитации только процедуры рТМС, группу пациентов, получающих только медикаментозную терапию без включения специализированных реабилитационных мероприятий, а также группу плацебо контроля.

4.2. Описание клинических случаев работы с пациентами с применением разработанного метода нейрокоррекции

Пример 1. Больная Е., 46 лет. Перенесла НКВИ лёгкой степени тяжести, который сопровождался повышенной температурой (38,5), болью в горле, общей слабостью, нарушением сна, потерей обоняния, миалгией, сатурацией во время болезни 93.

Жалоб на состояние когнитивных функций до болезни не испытывала. После перенесенной болезни появились жалобы на трудности подбора слов, снижение памяти, ухудшение концентрации внимания. Также пациентка отмечала значительное повышение уровня тревоги. Со слов пациентки, описанные симптомы сильно мешают в работе и повседневной жизни.

По результатам нейропсихологической диагностики с применением синдромного анализа ведущими нарушенными нейропсихологическими факторами у данной пациентки являлись: модально-специфический слуховой фактор, факторы, связанные с работой ассоциативных (третичных) областей коры. Материальной основой этих факторов являются следующие зоны ГМ: зон теменно-височно-затылочной (ТРО), височные и префронтальные. Данные области были выбраны в качестве зон-мишеней для рТМС.

Процедуры рТМС проводились по следующему протоколу: относительная амплитуда 90% от ПМО, частота стимулов в серии 10 Гц, количество стимулов в серии 20, количество серий 20, пауза между сериями 30 сек, общее время 30 минут, количество процедур 15.

При стимуляции рТМС зоны ТРО с пациенткой выполнялись задания, направленные на зрительно-пространственный анализ, ориентировку в собственном теле, счёт. При стимуляции зоны виска, пациентка выполняла различные вербальные задания: скорочтение, пересказ, решение ребусов, подбор синонимов. При стимуляции префронтальных отделов выполнялись упражнения, подключающие различные операции мышления (анализ, синтез, аналогии), а также

активно задействующие исполнительские функции: исключение лишнего, лабиринты, шифровки.

В результате проведенной нейрокоррекции выросли показатели беглости речи (до коррекции 13 слов/минута, после коррекции 21 слово/минута) и результаты методики символично-цифровое кодирование (до 55 символов, после 67 символов), что указывает на увеличение скорости мышления и повышение концентрации внимания. Также наблюдаются улучшения по показателям слухоречевой памяти (до 3/5 слов, после 5/5 слов) и пониманию сложных-логико-грамматических конструкций (до 2/3 предложений, после 3/3 предложений).

Полученные данные указывают на улучшение функционирования префронтальных, височных отделов головного мозга, а также зоны ТРО. Также отмечается выраженное снижение показателей тревоги (до 15 баллов, после 6 баллов) и психической астении (до 20 баллов, после 17 баллов).

Пример 2. Больной Е., 45 лет. Перенес НКВИ лёгкой степени, сопровождался миалгией, головной болью, общей слабостью, сатурация во время болезни 92.

Жалоб на состояние когнитивных функций до болезни не испытывал. После перенесенной болезни появились жалобы на снижение концентрации внимания, замедленность мышления. Со слов пациента, данные симптомы мешают в работе.

По результатам нейропсихологической диагностики с применением синдромного анализа ведущими нарушенными нейропсихологическими факторами у данного пациента являлись: модально-специфический кожно-кинестетический фактор, факторы, связанные с работой ассоциативных (третичных) областей коры. Материальной основой этих факторов являются следующие зоны ГМ: зон теменно-височно-затылочной (ТРО), переднетеменные и префронтальные. Данные области были выбраны в качестве зон-мишеней для рТМС.

Процедуры рТМС проводились по следующему протоколу: относительная амплитуда 90% от ПМО, частота стимулов в серии 10 Гц, количество стимулов в серии 20, количество серий 20, пауза между сериями 30 сек, общее время 30 минут, количество процедур 15.

При стимуляции рТМС зоны ТРО с пациентом выполнялись задания, направленные на ориентацию в пространстве, повторения поз рук, конструирование. При стимуляции переднетеменных отделов с пациентом выполнялись задания на работу с мелкой моторикой, точностью движений, повторение различных поз рук, имитации действий с предметами. При работе с префронтальными отделами с пациентом выполнялись задания, направленные на понимание переносного и скрытого смысла, ориентировку в различных описанных жизненных ситуациях, решение многоступенчатых заданий с изменяющейся инструкцией.

После проведенной нейрокоррекции отмечается повышение показателей по тесту рисования часов (до коррекции 8/10 баллов, после коррекции 10/10 баллов) и пробе на кинестетический праксис (до 7/10 верных поз, после 10/10 верных поз), что указывает на улучшение пространственного и кинестетического праксиса. Также наблюдается увеличение показателей по пробам на симультанный гнозис и исполнительные функции (до 16 баллов, после 17 баллов). Полученные данные указывают на улучшение функционирования префронтальных отделов головного мозга. Также отмечается выраженное снижение показателей тревоги (до 5 балла, после 0 баллов) и общей астении (до 14 баллов, после 10 баллов), повышение мотивации (на 3 балла).

4.3. Алгоритм организации реабилитационной помощи пациентам с когнитивными расстройствами после перенесённой новой коронавирусной инфекции

Нами разработан алгоритм маршрутизации пациентов с постковидными когнитивными нарушениями (приложение Г).

Данный алгоритм начинается с выявления жалоб самого пациента или его родственников на ухудшение когнитивного состояния после перенесённой инфекции. При наличии таких жалоб невролог проводит скрининговое нейропсихологическое обследование, направленное на выявление возможных

когнитивных нарушений. В случае их обнаружения пациент направляется к нейропсихологу для проведения углублённого специализированного обследования, по результатам которого определяется степень выраженности нарушений — лёгкая, умеренная или тяжёлая — и формируется индивидуальный маршрут реабилитационной помощи. В зависимости от тяжести когнитивного дефицита пациенту назначается соответствующий курс реабилитации, включающий индивидуальные нейропсихологические занятия и, при наличии показаний, комбинированное воздействие с применением ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Если по результатам скринингового обследования когнитивные нарушения не выявлены, проводится оценка эмоционального состояния пациента. При обнаружении эмоциональных расстройств пациент направляется на консультацию к психиатру для дальнейшей диагностики и коррекции. При отсутствии когнитивных и эмоциональных нарушений проведение специализированной когнитивной реабилитации не требуется.

Таким образом, проведённая оценка эффективности разработанного метода показала, что персонализированная мультимодальная нейрореабилитация, включающая нейропсихологическую коррекцию и рТМС, обеспечивает более выраженную положительную динамику когнитивного и эмоционального состояния пациентов по сравнению со стандартным реабилитационным протоколом. Исходно группы были сопоставимы по основным когнитивным и эмоциональным показателям, что позволяет связывать выявленные межгрупповые различия преимущественно с особенностями проведённых реабилитационных программ.

Наиболее значимое улучшение в основной группе отмечено по показателям общего когнитивного функционирования, слухоречевой памяти, семантической речевой беглости, зрительно-пространственной организации, скорости переработки информации, а также по уровню выраженности астении и тревоги. В контрольной группе положительная динамика носила более ограниченный

характер и преимущественно затрагивала отдельные когнитивные показатели, без достоверного снижения эмоционально-астенических проявлений. Анализ клинических случаев подтвердил эффективность персонифицированного выбора зон воздействия и когнитивных упражнений с учётом ведущего нейропсихологического дефицита пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое диссертационное исследование было посвящено оценке особенностей формирования синдрома постковидных когнитивных нарушений и разработке программы мультимодальной персонализированной нейropsychологической реабилитации пациентов, перенесших НКВИ лёгкой и средней степени тяжести.

Актуальность выполненной работы определяется высокой распространённостью когнитивных, эмоциональных и неврологических последствий после перенесённой НКВИ, а также недостаточной разработанностью эффективных комплексных реабилитационных подходов для данной категории пациентов. Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых неврологическим и психическим последствиям НКВИ, вопросы синдромной структуры когнитивного дефицита, определения клинически значимых реабилитационных «мишеней» и построения персонализированных программ восстановления остаются недостаточно изученными.

В рамках исследования была проведена комплексная клиничко-неврологическая, нейropsychологическая и психологическая оценка пациентов с постковидным синдромом. В исследовании приняли участие 50 человек в возрасте от 30 до 65 лет, перенёвших подтверждённую методом ПЦР новую коронавирусную инфекцию за 6–9 месяцев до момента обследования. Важным условием включения в исследование являлось отсутствие очаговых изменений вещества головного мозга по данным МРТ, черепно-мозговых травм, острых нарушений мозгового кровообращения, тяжёлых интоксикаций, сахарного диабета, а также отсутствие жалоб на когнитивные нарушения до перенесённой инфекции. Таким образом, выборка позволила изучить когнитивные нарушения, субъективно и клинически связанные именно с постинфекционным периодом.

Результаты исследования показали, что у пациентов после перенесённой НКВИ сохраняются отдельные неврологические симптомы лёгкой степени выраженности, не формирующие при этом чётко очерченных неврологических

синдромов. Наиболее часто выявлялись асимметрия рефлекторного фона конечностей с расширением рефлексогенных зон, признаки нейропатии и вегетативной дисфункции, головные боли с иррадиацией в затылочную область, а также проявления мозжечковой атаксии. Указанные симптомы свидетельствуют о наличии функциональной уязвимости нервной системы в постковидном периоде, однако не сопровождаются грубыми очаговыми неврологическими нарушениями.

У всех обследованных пациентов были выявлены лёгкие когнитивные нарушения по данным Монреальской шкалы когнитивной оценки. Средний показатель МоСА составил $21 \pm 0,43$ балла, что достоверно отличалось от нормативных значений. Полученные данные подтверждают, что даже после НКВИ лёгкой и средней степени тяжести у пациентов могут сохраняться клинически значимые нарушения ВПФ.

Синдромный нейропсихологический анализ позволил установить, что когнитивный профиль пациентов с постковидным синдромом характеризуется преимущественными нарушениями квазипространственных представлений, семантической памяти, снижением скорости мышления и нарушениями регуляторного праксиса. Наиболее выраженные отклонения от нормы были выявлены по методике «Семантическая вербальная беглость», тесту «Символьно-цифровое кодирование», пробе «Понимание сравнительных конструкций», пробе Хэда, тесту «Рисунок часов», шкале FAB и методике «Заучивание 10 слов».

Особое значение имеет тот факт, что при выполнении ряда заданий пациенты демонстрировали не столько выраженное нарушение отдельных когнитивных функций, сколько снижение произвольной регуляции, замедленность, истощаемость, трудности удержания инструкции, импульсивные ошибки с последующей самокоррекцией, а также субъективную тревожность, связанную с невозможностью быстро и точно выполнить задание. Это позволяет рассматривать постковидные когнитивные нарушения преимущественно как регуляторный и нейродинамический дефицит, требующий комплексного восстановительного воздействия.

Анализ эмоционального состояния показал, что у пациентов обследованной выборки не выявлено клинически значимых депрессивных проявлений, однако отмечались тревожные переживания, умеренный уровень общей астении, снижение субъективного самочувствия при относительно сохранных показателях активности и настроения. Данные результаты согласуются с клиническими наблюдениями: пациенты чаще предъявляли жалобы на чувство психологического и физиологического дискомфорта, утомляемость, снижение работоспособности, затруднения концентрации внимания и ощущение «когнитивного истощения». Таким образом, астенический и тревожный компоненты выступают важными факторами, влияющими на выраженность и субъективную переносимость когнитивных нарушений

На основании полученных данных были определены клинически значимые «мишени» для нейropsychологического реабилитационного воздействия. К ним отнесены нарушения квазипространственных представлений, семантической памяти, снижение скорости мышления и нарушения регуляторного праксиса.

В ходе исследования был разработан метод мультимодальной персонализированной нейрореабилитации постковидных когнитивных нарушений, сочетающий применение ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и нейropsychологической коррекции. Принципиальной особенностью предложенного подхода является индивидуальный подбор зон-мишеней для рТМС и построение коррекционной программы на основании результатов нейropsychологического обследования и синдромного анализа. Такой подход позволяет не только воздействовать на наиболее уязвимые функциональные системы, но и учитывать индивидуальный когнитивный профиль пациента.

Сравнительный анализ эффективности реабилитационных мероприятий показал, что мультимодальная персонализированная программа обладает большей результативностью по сравнению со стандартными реабилитационными протоколами. У пациентов основной группы, проходивших сочетанный курс рТМС и нейropsychологической коррекции, отмечалась более выраженная положительная динамика когнитивных показателей, снижение астенических проявлений и

улучшение общего функционального состояния. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения междисциплинарного подхода, объединяющего методы нейрофизиологического воздействия и нейропсихологической реабилитации.

Таким образом, в ходе диссертационного исследования были расширены представления о структуре когнитивных нарушений у пациентов, перенёсших НКВИ. Показано, что постковидный когнитивный дефицит имеет сложную структуру и проявляется сочетанием нейропсихологических синдромов, отражающих дисфункцию третичных корковых полей теменно-височно-затылочной зоны и префронтальной области головного мозга, которые могут быть объединены в метасиндром.

Предложенный метод мультимодальной персонализированной нейрореабилитации может рассматриваться как перспективное направление восстановления когнитивных функций у пациентов с постковидным синдромом. Его применение способствует повышению качества реабилитационной помощи, обеспечивает междисциплинарное взаимодействие специалистов и позволяет индивидуализировать восстановительное лечение.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов после перенесенной НКВИ выявляются отдельные неврологические симптомы (90%, $n=45$), с нарушением функций легкой степени выраженности, наиболее частыми из которых являются: асимметрия рефлекторного фона конечностей с расширением рефлексогенных зон (56%, $n=28$), дизавтономия (80%, $n=40$), головная боль (58%, $n=29$), атаксия (54%, $n=27$).

2. Когнитивные расстройства после НКВИ проявляются сочетанием нейropsychологических синдромов дисфункций третичных корковых полей теменно-височно-затылочной зоны и префронтальной области головного мозга, которые могут быть объединены в «метасиндром», а нарушения квазипространственных представлений ($p \leq 0,001$) и управляющих функций ($p \leq 0,001$) являются его ядром. Сохранение мотивации ($\bar{X}=8,38$ по MFI20 - снижение мотивации) и низких показателей депрессии ($\bar{X}=5,18$ по HADS депрессия) на фоне высоких показателей тревоги ($\bar{X}=8,12$ по HADS тревога) и общей астении ($\bar{X}=14$ по MFI20 - общая астения) с преобладанием «психической астении» ($\bar{X}=11,72$ по MFI20 - психическая астения) являются особенностью эмоциональных нарушений после НКВИ.

3. Наихудшие средние значения по шкалам настроения и когнитивных функций были отмечены у курящих ($p \leq 0,01$) ($\bar{X}=19,4$ по МОСа; $\bar{X}=38,55$ по САН), у бездетных и не имеющих несовершеннолетних детей ($p \leq 0,01$) ($\bar{X}$ по МОСа 20,54; $\bar{X}=50,54$ по САН), имеющих образование не выше среднего специального ($\bar{X}=21,3$ по семантической беглости речи). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена показал, что с возрастом пациентов снижаются показатели как когнитивных шкал ($p \leq 0,01$), так и настроения ($p \leq 0,05$).

4. Когнитивными коррекционными «мишенями» для реабилитации после НКВИ являются – произвольное внимание, квазипространственные представления, пространственный и регуляторный праксис, преимущественно в сферах программирования и контроля.

5. Стандартные протоколы рТМС не учитывают индивидуальные особенности когнитивного профиля, в связи с чем предложенный метод, сочетающий нейропсихологическую коррекцию и синхронную ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию с выбором коррекционных «мишеней» более эффективен, сопровождается улучшением всех регистрируемых показателей ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$) и более высокой динамикой восстановления ($p \leq 0,01$).

6. Предложенный алгоритм организации реабилитационной помощи пациентам после перенесенной новой коронавирусной инфекции позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов и обеспечить максимальную доступность программы реабилитации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике когнитивных нарушений у пациентов с постковидным синдромом рекомендуется применять качественный (синдромный) подход, предполагающий не только количественную оценку выраженности когнитивного дефицита, но и анализ качественных характеристик выполняемых проб — типа ошибок, стратегии деятельности, темпа и динамики выполнения. Это позволяет выделить индивидуальный когнитивный профиль пациента: определить, какие именно высшие психические функции нарушены, в каком сочетании и насколько избирательно. Полученный профиль служит основанием для формирования персонифицированной программы реабилитации, направленной на конкретные дефицитарные звенья, а не на когнитивную сферу в целом.
2. Программа когнитивной реабилитации при постковидном синдроме должна носить комплексный, мультимодальный характер — в том числе за счёт включения аппаратных и физиотерапевтических методов воздействия. Изолированная тренировка отдельной когнитивной функции в данном случае недостаточна: постковидные когнитивные нарушения имеют системный характер и затрагивают взаимосвязанные функциональные блоки мозга.
3. В качестве приоритетной мишени когнитивной реабилитации рекомендуется рассматривать регуляторный праксис — функции программирования и контроля произвольной деятельности, а также произвольное внимание, квазипространственные представления и пространственный праксис. Именно эти сферы наиболее часто и выраженно страдают при постковидном синдроме, составляя основу когнитивного дефицита.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПФ – высшие психические функции

ГМ – головной мозг

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

МРТ – магнитно-резонансная томография

Нейрокоррекция – нейропсихологическая коррекция

НКВИ – новая короновирусная инфекция

рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция

FAB – Батарея лобной дисфункции

HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии

MFI-20 - Субъективная шкала оценки астении

МОСа - Монреальская шкала оценки когнитивных функций

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патогенез COVID-19 / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, Е.Л. Кривуша, А.А. Никулина // Здоровье Ребенка. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 133–144. – DOI: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598.
2. Алфимова, М. В. Семантическая вербальная беглость: нормативные данные и особенности выполнения задания больными шизофренией / М.В. Алфимова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 20-25.
3. Арсентьева, Е.В. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитации постинсультных больных [Электронный ресурс] / Е.В. Арсентьева, Е.Н. Пыренкова // Огарёв-Online. – 2018. – № 4 (109). – Режим доступа: <https://ogarev-online.ru/2311-2468/article/view/282358/260370>.
4. Понимание логико-грамматических конструкций у второклассников: нейролингвистический анализ механизмов / Т. В. Ахутина, А.А. Корнеев, Е.Ю. Матвеева, А.И. Статников // Воспитание и обучение детей младшего возраста: Сборник материалов Ежегодной международной научно-практической конференции. – 2016. – № 5. – С. 245–251.
5. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В.П. Баклаушев, С.В. Кулемзин, А.А. Горчаков [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 7-20. – DOI: 10.17816/clinpract26339.
6. Балашова, Е. Ю., Ковязина, М. С. Нейропсихологическая диагностика в вопросах и ответах / Е. Ю. Балашова, М. С. Ковязина. – Москва: Генезис, 2022. – 256 с.
7. Балашова, Е.Ю. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы [Электронный ресурс] / Е.Ю. Балашова, М.С. Ковязина. – Москва: Генезис, 2017. – ISBN 978-5-98563-312-2. – Режим доступа: https://imaton.com/catalog/neyropsihologicheskaya-diagnostika-klassicheskie-stimulnye-materialy/?utm_source=chatgpt.com.

8. Буцылин, Е.В. Психологическая помощь пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию COVID-19 на третьем этапе медицинской реабилитации / Е.В. Буцылин, Т.Е. Левицкая // СГН. – 2022. – № 1 (6). – С. 45-50.
9. Вагайцева, М.В. Психологические аспекты реабилитации онкологических пациентов / М.В. Вагайцева, Т.Ю. Семиглазова, К.О. Кондратьева // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – № 3. – С. 30–35.
10. Вегера, А.М. Комплексная реабилитация детей, перенёсших COVID-19, с использованием методов на основе биологической обратной связи / А.М. Вегера, Е.В. Сахарова, О.М. Конова // Российский педиатрический журнал. – 2022. – № 1. – С. 15–20.
11. Вержбицкая, Т. Н. Психолингвистика: Учебное пособие / Т.Н. Вержбицкая, Л.И. Алексина. – Минск : БГПУ, 2009. – 188 с.
12. Волненко, Т. С. Локализация высших психических функций / Т.С. Волненко // Научные исследования и разработки молодых ученых. – 2014. – № 1. – С. 36–39.
13. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире [Электронный ресурс] / ВОЗ. – Женева: ВОЗ, 2021. – Режим доступа: <http://www.who.int>.
14. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, М.П. Мирошников, В.Б. Шарай // Вопросы психологии. – 1973. – № 6. – С. 34–42.
15. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 21–37. – DOI: 10.17816/clinpract34849.
16. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика: Руководство для врачей / Под ред. В. Л. Голубева. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 640 с.

17. Дубровский, В. И. Спортивная медицина: учебник для студентов высших учебных заведений. – 2-е изд., доп. – Москва: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2002. – 512 с.
18. Зайцев, В.П. Медико-психологическая реабилитация больных и инвалидов / В.П. Зайцев // Терапевтический архив. – 2013. – № 10. – С. 105–110.
19. Залевская, М.А. Возрастная периодизация в Российской Федерации в современных условиях / М.А. Залевская // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 12 (102). – С. 34–39.
20. Затеев, Д.В. Влияние когнитивного тренинга и физической реабилитации на активность и качество жизни пожилых пациентов / Д.В. Затеев, Г.Н. Шеметова, Н.Ю. Шульпина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2025. – № 2S. – С. 243–245. –DOI: 10.37586/2686-8636-2-2025-243-245.
21. Капуста, А.А. Молекулярно-генетические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 (литературный обзор) / А.А. Капуста // Новые импульсы развития: вопросы научных исследований. – 2021. – № 1. – С. 17–30.
22. Корсакова, Н.К. К истории концепции А.Р. Лурии о трех структурно-функциональных блоках мозга человека / Н.К. Корсакова, И.Ф. Рощина // Медицинская психология в России. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 3. – DOI: 10.24412/2219-8245-2021-2-3.
23. Психофизиологические технологии с биологической обратной связью в реабилитации пациентов после инсульта: рандомизированное контролируемое исследование / Е.В. Костенко, А.В. Котельникова, Л.В. Петрова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2025. – № 1. – С. 10–20.
24. Кутькова, А.К. Когнитивный профиль постковидного пациента // Наука молодых 2022: сборник статей III Международного научно-исследовательского конкурса, Петрозаводск, 19 декабря 2022 года. Часть 2. – Петрозаводск: Новая Наука, 2022. – С. 299–308.
25. Специализированный когнитивный тренинг совместно с РТМС у пациентов с кинетической апраксией / А.К. Кутькова, Д.В. Токарева, И.А. Вознюк,

А.В. Полякова // Джанелидзеовские чтения – 2023: Сборник научных трудов научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 01–03 марта 2023 года. – Санкт-Петербург: Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 2023. – С. 100.

26. Кутькова, А.К. Мультимодальная нейропсихологическая реабилитация пациентов с постковидными когнитивными нарушениями / А.К. Кутькова // Психиатрия. – 2025. – № 4. – С. 70–80. – DOI 10.30629/2618-6667-2025-23-4-70-80.

27. Кутькова, А.К. Психокоррекционные мишени в работе с пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию / А.К. Кутькова // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2025. – Т. 16, № 3. – С. 251–259. – DOI 10.34883/PI.2025.16.3.013.

28. Кутькова, А.К. Мишени нейропсихологической коррекции в работе с пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию / А.К. Кутькова // Вестник психотерапии. – 2025. – № 96. – С. 58–68. – DOI 10.25016/2782-652X-2025-0-96-58-68.

29. Медицинский психолог в отделении реабилитации второго этапа «скоромощного» стационара – рутинная практика и особенности работы в период пандемии COVID-19 / А.К. Кутькова, И.А. Вознюк, А.В. Полякова, Д.В. Токарева // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3–4. – С. 14–18.

30. Кутькова, А.К. Постковидные когнитивные нарушения: мишени нейропсихологической коррекции / А.К. Кутькова, М.В. Земляных, И.А. Вознюк // Педиатр. – 2024. – Т. 15, № 3. – С. 77–84. – DOI 10.17816/PED15377-84.

31. Кутькова, А.К. Эффективность мультидисциплинарного подхода для формирования мотивации к реабилитации у пациентов неврологического профиля / А.К. Кутькова, А.В. Новикова, И.А. Вознюк // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № S4. – С. 47–52.

32. Функциональная транскраниальная доплерография в диагностике когнитивных нарушений / А.К. Кутькова, А.В. Полякова, М.С. Пушкин,

И.А. Вознюк // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 2. – С. 7–12. – DOI 10.17116/jnevro20241240217.

33. Возможности реабилитации пациентов с неврологическими проявлениями и последствиями новой коронавирусной инфекции. Роль нейротрофической терапии в реабилитационном процессе. Резолюция Форума экспертов / О.С. Левин, Д.Р. Хасанова, В.В. Машин [и др.] // Нервные болезни. – 2021. – Т. 123, № 2. – С. 44–51. – DOI: 10.17116/jnevro202312302144.

34. Левин, О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике / О.С. Левин. – Москва : МЕДпресс-информ, 2019. – 448 с.

35. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А.Р. Лурия. – Москва : Изд-во Моск. ун-та, 1962. – 432 с.

36. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине. Учебное пособие для СПО: в 2 т. / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – Т. 1. – 2-е изд., пер. и доп. – Москва : Юрайт, 2018. – 472 с.

37. Мелёхин, А.И. Использование теста рисования часов в скрининг-обследовании когнитивного дефицита / А.И. Мелёхин. // Национальные приоритеты России. – 2014. – № 2 (12). – С. 186–198.

38. Комплексная психологическая реабилитация пациентов после перенесенной COVID-19 / Н.М. Мельникова, А.М. Котельникова, С.П. Винокурова, М.Н. Петрова // Педагогика. Психология. Философия. – 2023. – № 4 (32). – С. 60–65.

39. Микадзе, Ю. В. Некоторые методологические вопросы качественного и количественного анализа в нейропсихологической диагностике // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 2012. – № 2. – С. 96–103.

40. Микадзе, Ю.В. Понятие «Фактор» в работах А. Р. Лурии / Ю.В. Микадзе, А.А. Скворцов // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 2007. – № 2. – С. 104–113.

41. Милаева, Т. В. Особенности я-концепции и копингового поведения у людей с алкогольной зависимостью / Т. В. Милаева // *Society and Security Insights*. – 2023. – Т. 6, № 1. – С. 107–124. – DOI: 10.14258/ssi(2023)1-07.
42. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [Электронный ресурс] : версия 18 от 26.10.2023. – Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru>.
43. Михайленко, А.А. Топическая диагностика в неврологии / А.А. Михайленко. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 262 с.
44. Молекулярные механизмы белков-мишеней для SARS-CoV-2 (обзор) / А.В. Моргун, В.В. Салмин, Е.Б. Бойцова [и др.] // *Современные технологии в медицине*. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 98. – DOI: 10.17691/stm2020.12.6.11
45. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М.А. Морозова, С.С. Потанин, А.Г. Бениашвили [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 7–14.
46. Сравнительный анализ российского и британского подходов в нейропсихологической диагностике и нейропсихологической реабилитации / Ю.В. Мухитова, М.Д. Селькин, И.Л. Гуреева, Н.А. Гомзякова // *Ученые записки СПб ГМУ им. И.П. Павлова*. – 2017. – Т. 24, № 1. – С. 47–51. – DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-47-51.
47. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика / В.В. Никифоров, Л.В. Колобухина, С.В. Сметанина [и др.]. – Москва : Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. – 71 с.
48. Нервные болезни: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. М.М. Одинака. – СПб.: Спецлит, 2014. – 526 с.
49. Патент № 2825711 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/16, А61М 21/00, А61N 2/00. Способ лечения когнитивного дефицита инфекционного, сосудистого, нейродегенеративного генеза: № 2023110645: заявл. 24.04.2023: опубл. 28.08.2024 [Электронный ресурс] / Д.В. Токарева, И.А. Вознюк, О.А.

Овдиенко, А.К. Кутькова. – Режим доступа:
<https://patents.google.com/patent/RU2825711C1/ru>.

50. Нейрокогнитивные и физиологические проявления использования электронных курительных устройств / Т. Н. Разуваева, А. Е. Губарева, Т. В. Шутеева, Е. И. Никишина. // Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: гуманитарные науки. – 2017. – № 28 (277). – С. 193–203.

51. Рощина, И.Ф. Научное наследие А.Р. Лурии и современная отечественная клиническая психология развития [Электронный ресурс] / И.Ф. Рощина, Н.В. Зверева // Медицинская психология в России. – 2015. – № 1 (30). – Режим доступа: http://medpsy.ru/mprj/archiv_global/2015_1_30/nomer11.pdf

52. Рыжова, И.А. Анализ эффективности нейропсихологических методов диагностики нарушения памяти, применяемых в психиатрической практике / И.А. Рыжова. // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2015. – № 3 (21). – С. 38–47.

53. Словенко, Е.Д. Нормативные характеристики выполнения методики «заучивание 10 слов» и способы выявления установочного поведения при исследовании памяти / Е.Д. Словенко, П.И. Яремченко, Н.А. Хохлов. // Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири. – 2020. – № 3. – С. 45-51.

54. Статников, А.И. Синдромный анализ трудностей в понимании детьми логико-грамматических конструкций / А.И. Статников // Национальный психологический журнал. – 2015. – № 2 (18). – С. 62–70.

55. Фотекова, Т.А. Диагностика речевых нарушений школьников с использованием нейропсихологических методов: Пособие для логопедов и психологов / Т.А. Фотекова, Т.В. Ахутина. – Москва : АРКТИ, 2002. – 136 с.: ил.

56. Хайтович, А. Б., Ермачкова, П. А. Патогенез COVID-19 / А. Б. Хайтович, П. А. Ермачкова // ТМБВ. – 2020. – № 4.

57. Хлызова, В.А. Дистанционные технологии в медицинской реабилитации пациентов / В.А. Хлызова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2025. – № 1-3 (100). – С. 80–84. – DOI:10.24412/ 2500-1000-2025-1-3-80-84.

58. Хомская, Е.Д. Нейропсихология: учебник для студентов, обучающихся по направлению «Психология» и специальностям «Психология» и «Клиническая психология». – 4-е изд. – Санкт-Петербург: Питер, 2005. – 496 с.
59. Физиотерапевтические методы в реабилитации пациентов с COVID-19 / Г.Е. Шейко, Ю.А. Израелян, А.Н. Белова [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – № 4. – С. 45–50.
60. Гуморальный иммунный ответ на линейные и конформационные эпитопы SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 / В.А. Шокина, Д.С. Матюшкина, Д.В. Кривонос [и др.] // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 1. – С. 38–52.
61. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, О.А. Бургасова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 421–445.
62. Яхно, Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2006. – № 11 (Прил. 1). – С. 4–12.
63. Evolution and resolution of brain involvement associated with SARS-CoV-2 infection: A close clinical–paraclinical follow-up study of a case [Электронный ресурс] / H. Afshar Z. Yassin, S. Kalantari [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2020. – Vol. 43. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102216>.
64. Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease / R. Alcalá-Lozano, E. Morelos-Santana, J.F. Cortés-Sotres [et al.] // Brain Stimul. – 2018. – Vol. 11, № 3. – С. 625–627. – DOI: 10.1016/j.brs.2017.12.011.
65. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience / F. Alemanno, E. Houdayer, A. Parma [et al.] // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16. – P. e0246590. – DOI: 10.1371/journal.pone.0246590.
66. Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment / M. Almeria, J.C. Cejudo, J. Sotoca [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity – Health. – 2020. – Vol. 9. – P. 100163. – DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100163.

67. Amaducci, L. The epidemiology of dementia in Europe / L. Amaducci, L. Andrea // *New concepts in vascular dementia* / A. Culebras, J. Matias Cuiu, G. Roman (eds). – Barcelona: Prous Science Publishers, 1993. – P. 19–27.
68. The Clock Drawing Test: A review of its accuracy in screening for dementia / I. Aprahamian, J.E. Martinelli, A.L. Neri, M.S. Yassuda // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 74–81. – DOI: 10.1590/S1980-57642009DN30200002.
69. Ardila, A. Cognitive testing toward the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS) / A. Ardila, F. Ostrosky-Solís, B. Bernal // *International Journal of Psychology*. – 2006. – Vol. 41, № 5. – P. 324–332. – DOI: 10.1080/00207590500345542.
70. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, C. Gaughan [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n693. – DOI: 10.1136/bmj.n693.
71. Banerjee, D. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and possible pathogenic mechanisms: Insights from other coronaviruses / D. Banerjee, B. Viswanath // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 54. – P. 102350. – DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102350.
72. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19 / V. Beaud, S. Crottaz-Herbette, V. Dunet [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2021. – Vol. 92. – P. 567–568. – DOI: 10.1136/jnnp-2020-325173.
73. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study / J. Bentwich, E. Dobronevsky, S. Aichenbaum [et al.] // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2011. – T. 118, № 3. – C. 463–471. – DOI: 10.1007/s00702-010-0578-1.
74. Psychopharmacology of COVID-19 / M. Bilbul, P. Paparone, A.M. Kim [et al.] // *Psychosomatics*. – 2020. – Vol. 61, № 5. – P. 411–427. – DOI: 10.1016/j.psym.2020.05.006.
75. Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells /

C. Bleau, A. Filliol, M. Samson, L. Lamontagne // *Journal of Virology*. – 2015. – Vol. 89, № 19. – P. 9896–9908. – DOI: 10.1128/JVI.01501-15

76. Borkowski, J.G. Word fluency and brain damage / J.G. Borkowski, A.L. Benton, O. Spreen. // *Neuropsychologia*. – 1967. – Vol. 5, № 2. – P. 135–140. – DOI: 10.1016/0028-3932(67)90015-2.

77. Bostanciklioglu, M. SARS-CoV-2 entry and spread in the lymphatic drainage system of the brain / M. Bostanciklioglu // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – Vol. 87. – P. 122–123. – DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.080.

78. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia: preprint / D.H. Brann, T. Tsukahara, C. Weinreb [et al.] // *Science Advances*. – 2020. – Vol. 6, № 31. – P. eabc5801. – DOI: 10.1126/sciadv.abc5801.

79. Chen, C. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis / C. Chen, Y. Zhou, D.W. Wang // *Herz*. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 230–232. – DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.

80. Cognitive rehabilitation interventions for executive function: Moving from bench to bedside in patients with neurological disorders / K.D. Cicerone, D.M. Langenbahn, C. Braden [et al.] // *NeuroRehabilitation*. – 2019. – Vol. 44. – P. 435–446. – DOI: 10.1162/jocn.2006.18.7.1223.

81. Inflammation control and improvement of cognitive function in COVID-19 infections: Is there a role for kynurenine 3-monooxygenase inhibition? / M.E. Collier, S. Zhang, N.S. Scrutton, F. Giorgini // *Drug Discovery Today*. – 2021. – Vol. 26. – P. 1473–1481. – DOI: 10.1016/j.drudis.2021.02.009.

82. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses // *Nature Microbiology*. – 2020. – Vol. 5, № 4. – P. 536–544. – DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.

83. Coronavirus particle assembly: primary structure requirements of the membrane protein / A. De Haan, L. Kuo, P. S. Masters [et al.] // *Journal of Virology*. – 1998. – Vol. 72, № 8. – P. 6838–6850. – DOI: 10.1128/JVI.72.8.6838-6850.1998.

84. Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study / R. De Lorenzo, C. Conte, C. Lanzani [et al.] // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – P. e0239570. – DOI: 10.1371/journal.pone.0239570.

85. The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses / J.L. De Sousa Moreira, S.M.B. Barbosa, J.G. Vieira [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 106. – P. 110159. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110159.

86. Desai, S. New-Onset Psychosis Following COVID-19 Infection / S. Desai, B. Sheikh, L. Belzie // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. e17904. – DOI: 10.7759/cureus.17904/

87. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review / D. Dinakaran, N. Manjunatha, C.N. Kumar, B.M. Suresh // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 53. – P. 102188. – DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102188

88. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1621–1626. – DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621.

89. El Sayed, S. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period / S. El Sayed, D. Shokry, S.M. Gomaa // *Neuropsychopharmacology Reports*. – 2021. – Vol. 41, № 1. – P. 50–55. – DOI: 10.1002/npr2.12154.

90. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning / G.A. Erausquin, H. Snyder, M. Carrillo [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. 1056–1065. – DOI: 10.1002/alz.12255.

91. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System / M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros [et al.] //

Circulation Research. – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 1456–1474. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015

92. Clinician's manual on mild cognitive impairment / J. Golomb, A. Kluger, P. Garrard, S. Ferris. – L.: Science Press Ltd., 2001. – 56 p.

93. Graham, R.L. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission / R.L. Graham, R.S. Baric // Journal of Virology. – 2010. – Vol. 84, № 7. – P. 3134–3146. – DOI: 10.1128/JVI.01394-09.

94. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Y.R. Guo, Q.D. Cao, Z.S. Hong [et al.] // Viruses. – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. E372. – DOI: 10.3390/v12040372.

95. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations / T.C. Hanff, M.O. Harhay, T.S. Brown [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 870–874. – DOI: 10.1093/cid/ciaa329.

96. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

97. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis / T.J. Iwashyna, E.W. Ely, D.M. Smith, K.M. Langa. // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 1787–1794. – DOI: 10.1001/jama.2010.1553.

98. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 / Y. Jin, H. Yang, W. Ji [et al.] // Viruses. – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. E372. – DOI: 10.3390/v12040372.

99. Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings / P. Karami, M. Naghavi, A. Feyzi [et al.] // Travel Medicine and Infectious Disease. – 2020. – P. 101665. – DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101665.

100. The Symbol Digit Modalities Test: Normative data from a large nationally representative sample of Australians / K.M. Kiely, P. Butterworth, N. Watson,

M. Wooden. // Archives of Clinical Neuropsychology. – 2014. – Т. 29, № 8. – С. 767–775. – DOI: 10.1093/arclin/acu055.

101. Kumari, N. Potential impact of COVID-19 on female reproductive health / N. Kumari, N. Kumari, S. Mishra // JBRA Assist Reprod. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 92–96. – DOI: 10.5935/1518-0557.20220019.

102. Multimodal application of RTMS methods together with cognitive training in the rehabilitation of patients after COVID-19 / A.K. Kutkova, D.V. Tokareva, O.A. Ovdienko, I.A. Voznyuk // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: Proceedings of the International Conference, Beijing, November 24, 2022. – Moscow: Infinity, 2022. – P. 136–140.

103. Biochemical changes in subregions of the cingulate gyrus in patients with post-COVID syndrome [Электронный ресурс] / A. Kutkova, A. Trufanov, I. Voznyuk [et al.] // The European Physical Journal. Special Topics. – 2025. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-024-01444-4>.

104. Structural and functional changes in the brain during post-COVID syndrome: neuropsychological and MRI study [Электронный ресурс] / A. Kutkova, A. Trufanov, I. Voznyuk [et al.] // The European Physical Journal. Special Topics. – 2025. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-024-01448-0>.

105. Criterion and convergent validity of the Montreal Cognitive Assessment with screening and standardized neuropsychological testing / B. Lam, L.E. Middleton, M. Masellis [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2013. – Vol. 61, № 12. – P. 2181–2185.

106. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor / F. Li, W. Li, M. Farzan, S.C. Harrison // Science. – 2005. – Vol. 309, № 5742. – P. 1864–1868. – DOI: 10.1126/science.1116480.

107. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 / X. Li, M. Geng, Y. Peng [et al.] // Journal of Pharmaceutical Analysis. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 102–108. – DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.

108. Li, Y.C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y.C. Li, W.Z. Bai, T. Hashikawa // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 552–555. – DOI: 10.1002/jmv.25728.
109. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis / Z. Li, Y. Yi, X. Luo [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, № 9. – Pp. 1518–1524. – DOI: 10.1002/jmv.25727.
110. Predictors of hippocampal atrophy in critically ill patients / A. Lindlau, C.N. Widmann, C. Putensen [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 22. – P. 410–415. – DOI: 10.1111/ene.12443.
111. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARS-CoV-2 infection / B. Lipworth, R. Chan, S. Lipworth, C.R.W. Kuo // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 1798–1801. – DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.014.
112. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.] // *Science China Life Sciences*. – 2020. – Vol. 63, № 3. – P. 364–374. – DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.
113. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? / A.M. Mahalakshmi, B. Ray, S. Tuladhar [et al.] // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 48–58. – DOI: 10.1002/iid3.387
114. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study / L. Mao, M. Wang, S. Chen [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 683–690. – DOI: 10.2139/ssrn.3544840.
115. Matheson, N.J. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? / N.J. Matheson, P.J. Lehner // *Science*. – 2020. – Vol. 369, № 6503. – P. 510–511. – DOI: 10.1126/science.abc6156.
116. The relationship between encephalitis lethargica and influenza: a critical analysis / S. McCall, J.A. Vilensky, S. Gilman, J.K. Taubenberger // *Journal of Neurovirology*. – 2008. – Vol. 14. – P. 177–185. – DOI: 10.1080/13550280 801995445.

117. Neuropsychiatry complications of COVID-19 / Z.M. Nakamura, R.P. Nash, S.L. Laughon, D.L. Rosenstein // *Current Psychiatry Reports*. – 2021. – Vol. 23, № 5. – P. 25. – DOI: 10.1007/s11920-021-01237-9.
118. Namdar, P., Mojabi, N. A., Mojabi, B. Neuropsychological and psychosocial consequences of the COVID-19 pandemic / P. Namdar, N. A. Mojabi, B. Mojabi // *Neurophysiology*. – 2020. – Vol. 52, No. 6. – Pp. 446–455.
119. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53, №4. – P. 695–699. –DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
120. Neuropsychological features of severe hospitalized coronavirus disease 2019 patients at clinical stability and clues for postacute rehabilitation / F. Negrini, I. Ferrario, D. Mazziotti [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2021. – Vol. 102. – P. 155–158. – DOI: 10.1016/j.apmr.2020.09.376.
121. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom / P. Ortelli, D. Ferrazzoli, L. Sebastianelli [et al.] // *Journal of Neurological Sciences*. – 2021. – Vol. 420. – P. 117271. – DOI: 10.1016/j.jns.2020.117271.
122. Long-term cognitive impairment after critical illness / P.P. Pandharipande, T.D. Girard, J.C. Jackson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369. – P. 1306–1316. – DOI: 10.1056/NEJMoa1301372.
123. Park, J. The clock drawing test: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy / J. Park, E. Jeong, G. Seomun. // *Journal of Advanced Nursing*. – 2018. – Vol. 74, № 12. – P. 2742–2754. – DOI: 10.1111/jan.13810.
124. Perico, L. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade / L. Perico, A. Benigni, G. Remuzzi. // *Nephron*. – 2020. – Vol. 144, № 5. – P. 213–221. – DOI: 10.1159/000507305.

125. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / R.S. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring [et al.] // *Arch. Neurol.* – 1999. – T. 56, № 3. – C. 303–308. – DOI: 10.1001/archneur.56.3.303.

126. Ponsford, J. Traumatic brain injury rehabilitation: Challenges and approaches / J. Ponsford. // *Current Opinion in Neurology.* – 2021. – Vol. 34, № 6. – P. 821–827.

127. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge / B. Raman, M.P. Cassar, E.M. Tunnicliffe [et al.] // *EClinical Medicine.* – 2021. – Vol. 31. – P. 100683. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.

128. Ritchie, K. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study / K. Ritchie, S. Artero, J. Touchon. // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56. – P. 37–42.

129. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis / J.P. Rogers, C.J. Watson, J. Badenoch [et al.] // *The Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7. – P. 213–245.

130. Impact of the change in WHO's severe pneumonia case definition on hospitalized pneumonia epidemiology: case studies from six countries / F.M. Russell, R. Reyburn, J. Chan [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization.* – 2019. – Vol. 97, № 6. – P. 386–393. – DOI: 10.2471/BLT.18.223271.

131. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses / Y. Shi, Y. Wang, C. Shao [et al.] // *Cell Death & Differentiation.* – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 1451–1454. – DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.

132. Sinanovic, O. COVID-19 pandemic: neuropsychiatric comorbidity and consequences / O. Sinanovic // *Psychiatria Danubina.* – 2020. – Vol. 32, № 2. – P. 236–244. – DOI: 10.24869/psyd.2020.236.

133. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E.M. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J.C. De Haes. // *Journal of Psychosomatic Research.* – 1995. – Vol. 39, № 3. – P. 315–325. – DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-o.

134. DCTclock: Clinically-Interpretable and Automated Artificial Intelligence Analysis of Drawing Behavior for Capturing Cognition / W. Souillard-Mandar, D. Penney, B. Schaible [et al.] // *Frontiers in Digital Health*. – 2021. – Vol. 3. – P. 750661. – DOI: 10.3389/fdgth.2021.750661.

135. Spenciere, B. Scoring systems for the Clock Drawing Test: A historical review / B. Spenciere, H. Alves, H. Charchat-Fichman // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 6–14. – DOI: 10.1590/1980-57642016dn11-010003.

136. Psychiatric face of COVID-19 / L. Steardo, L. Steardo, A. Verkhatsky // *Translational Psychiatry*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 261. – DOI: 10.1038/s41398-020-00949-5.

137. Enhanced diagnostic accuracy for neurocognitive disorders: A revised cut-off approach for the Montreal Cognitive Assessment / A. Thomann, M. Berres, N. Goettel [et al.] // *Alzheimer's Research and Therapy*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 39. – DOI:10.1186/s13195-020-00603-8.

138. Thompson, A.J. Comprehensive guide to rehabilitation / A.J. Thompson, R. Chen. – Oxford: Oxford University Press, 2020. – 342 p.

139. Neuroinflammation and infection: molecular mechanisms associated with dysfunction of neurovascular unit / A. Tohidpour, A.V. Morgun, E.B. Boitsova [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2017. – Vol. 7. – P. 276. – DOI: 10.3389/fcimb.2017.00276.

140. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19) / B. Van den Borst, J.B. Peters, M. Brink [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73, № 5. – P. e1089–e1098. – DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.

141. Wade, D.T. Defining rehabilitation: An exploration of why it is attempted, and why it will always fail / D.T. Wade // *Clinical Rehabilitation*. – 2021. – Vol. 35, № 12. – P. 1650–1656.

142. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069. – DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

143. Wang, Z. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells / Z. Wang, X. Xu // Cells. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. E920. – DOI: 10.3390/cells9040920.

144. Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / C. Warren-Gash, H.J. Forbes, E. Williamson [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – P. 4743. – DOI: 10.1038/s41598-019-41218-w.

145. Employment and individuals with traumatic brain injury: What we know and need to know / P. Wehman, J. Kregel, V. Brooke [et al.] // Journal of Rehabilitation Research and Development. – 2020. – Vol. 57, № 4. – P. 401–416.

146. Social isolation, loneliness and generalized anxiety: Implications and associations during the COVID-19 quarantine / L. Wilkialis, N.B. Rodrigues, D.S. Cha [et al.] // Brain Sciences. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 1620. – DOI: 10.3390/brainsci11121620

147. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome / C.K. Wong, C.W. Lam, A.K. Wu [et al.] // Clinical & Experimental Immunology. – 2004. – Vol. 136. – P. 95–103. – DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.

148. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19 / M.S. Woo, J. Malsy, J. Pottgen [et al.] // Brain Communications. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. fcaa205. – DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205.

149. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation / D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 367, № 6483. – P. 1260–1263. – DOI: 10.1126/science.abb2507.

150. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19 / Y. Wu, T. Wang, C. Guo [et al.] // QJM. – 2020. – Vol. 113, № 8. – P. 539–545. – DOI: 10.1093/qjmed/hcaa121.

151. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420–422. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

152. Susceptibility of human and rat neural cell lines to infection by SARS-coronavirus / M. Yamashita, M. Yamate, G.M. Li, K. Ikuta. // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2005. – Vol. 334, № 1. – P. 79–85.

153. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the «Cytokine Storm» in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao. // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. 607–613. – DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.

154. COVID-19 and the cardiovascular system / Y.Y. Zheng, Y.T. Ma, J.Y. Zhang, X. Xie // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 259–260. – DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.

155. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients / H. Zhou, S. Lu, J. Chen [et al.] // Journal of Psychiatric Research. – 2020. – Vol. 129. – P. 98–102. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.

156. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727–733. – DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

157. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith. // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1983. – T. 67, № 6. – P. 361–370. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

158. Zucker, R.A. Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample / R.A. Zucker. // Archives of Clinical Neuropsychology. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 23–28. – DOI: 10.1016/j.acn.2005.07.003.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Чек-лист анализа историй болезни.

И/Б №

- 1) Возраст 30-65 лет. **да/нет**
- 2) Отсутствие на магнитно-резонансной томографии очаговых нарушений вещества ГМ, **да/нет**
- 3) Отсутствие в анамнезе:
 - черепно-мозговых травм **да/нет**
 - острых нарушений мозгового кровообращения **да/нет**
 - тяжёлых интоксикаций **да/нет**
 - сахарного диабета **да/нет**
 - данных о наличии либо подозрении на когнитивный дефицит **да/нет**
- 4) Подтверждённый ПЦР тестом COVID19, перенесённый испытуемым 6-9 месяцев назад от момента исследования **да/нет**
- 5) Отсутствие жалоб на состояние КФ до перенесенной болезни **да/нет**
- 6) Наличие жалоб на состояние КФ на момент исследования (субъективно связываемых самими испытуемыми с перенесенной инфекцией) **да/нет**

Схема полуструктурированного интервью с испытуемыми.

- 1) Назовите ваши полные фамилию, имя, отчество, возраст
- 2) Расскажите вашу историю болезни COVID19. Когда вы заболели, как попали в стационар.
- 3) Какие у вас наблюдались симптомы?
- 4) Какие симптомы для вас были самыми неприятными?
- 5) Сохраняются ли какие-то до сих пор?
- 6) Знаете ли вы, что такое когнитивные функции? *(рассказать, если ответ нет/неверный/неточный)*
- 7) У вас были жалобы на состояние ваших когнитивных функций до болезни?
- 8) Когда появились жалобы на состояние ваших когнитивных функций?
- 9) Связываете ли вы появившиеся жалобы с перенесенным заболеванием?
- 10) Расскажите подробнее о жалобах на состояние когнитивных функций.
- 11) Менялось ли как-то ваше состояние? Стало ли лучше/хуже?
- 12) Вы обращались к специалистам по вопросу восстановления ваших когнитивных функций?

Анкета для испытуемых.

Ваш пол	
Ваш возраст	
Ваше семейное положение (укажите, в том числе, если вы вдова/вдовец, проживаете с сожителем)	
Есть ли у вас дети младше 18 лет? Если да, то сколько их?	
Какое у вас образование? (укажите количество законченных классов школы, количество лет и профиль дальнейшего образования)	
Работаете ли вы?	
Если да, то кем?	
В чём заключается ваша основная работа? (укажите в 1-2 предложениях ваши основные трудовые обязанности)	
Курите ли вы? Если да, то как часто?	
Выпиваете ли вы? Если да, то как часто?	
Есть ли у вас на данный момент жалобы на ухудшение внимания? (по возможности, опишите их)	

Есть ли у вас на данный момент жалобы на ухудшение памяти? (по возможности, опишите их)	
Есть ли у вас на данный момент жалобы на ухудшение мышления? (по возможности, опишите их)	
Есть ли у вас на данный момент жалобы на ухудшение внимания? (по возможности, опишите их)	
Есть ли у вас на данный момент жалобы на ухудшение речи? (по возможности, опишите их)	
Есть ли у вас на данный момент жалобы на ухудшение ориентировки в пространстве? (по возможности, опишите их)	

Алгоритм маршрутизации пациентов с постковидными когнитивными нарушениями.

