

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

**Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису**

**МАРШТУПА ВІТА ВІТАЛІЇВНА**

**УДК: 616.831-005.1/.4-036.8-02-06:616.98:578.834**

**ДИСЕРТАЦІЯ  
КЛІНІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
ПЕРЕБІГУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ,  
ІНФІКОВАНИХ SARS-CoV-2**

**14.01.15 - нервові хвороби**

**22 – охорона здоров'я**

**Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії**

**Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело**

**\_\_\_\_\_Марштупа В. В.**

**Науковий керівник: Насонова Тетяна Іванівна, доктор мед. наук, професор**

**Київ – 2024**

## АНОТАЦІЯ

**Марштупа В. В. Клінічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я») - Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2024.

Безсумнівно проблема цереброваскулярної патології (ЦВП) залишається однією з найактуальніших у сучасній неврології, у той час як новий коронавірус, тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), був вперше виявлений у грудні 2019 року в місті Ухань, Китай. З моменту спалаху в різних дослідженнях детально описуються його симптоми і наслідки, системний вплив вірусу, в тому числі зв'язок з неврологічними та нервово-психічними захворюваннями. Однак, актуальним залишається питання впливу вірусу на перебіг ЦВП. Відсутність загальновизнаних клініко-нейропсихологічних, лабораторних і нейровізуалізаційних критеріїв для встановлення перебігу ЦВП у пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2, обумовлюють необхідність поглиблених досліджень із застосуванням сучасних методів обстеження.

За мету дисертаційного дослідження обрано: дослідити клініко-неврологічні, нейропсихологічні та лабораторні показники у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2, як визначальних прогностичних факторів у перебігу ЦВП.

У процесі виконання роботи обстежено 180 осіб (основна  $n = 71$  та контрольні  $n = 40$ ,  $n = 39$  і  $n = 30$  групи досліджуваних) середнього віку. Критерії включення до основної групи: вік пацієнтів: 46 – 65 років; встановлений діагноз хронічної ішемії мозку (ХІМ) на фоні гіпертонічної хвороби (ГХ) (1-2 ступінь, I-II стадія; тривалість хвороби - до 3 років, із частими ускладненими гіпертонічними кризами (ГХ із ЧК) (до 2-3 на рік)), ХІМ із транзиторними ішемічними атаками (ТІА) в

анамнезі, наслідки перенесеного ішемічного інсульту (тривалістю до 3 років) із мінімальним неврологічним дефіцитом (НПІІ із МНД) (парез у кінцівках до 4 балів); підтвержене перенесення SARS-CoV-2; підписана форма інформованої згоди пацієнта для участі у клінічному дослідженні.

Обстеження пацієнтів здійснені у неврологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства "Київська міська клінічна лікарня №9", на базі кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

У процесі виконання наукової роботи застосовані нейропсихологічні дослідження із застосуванням шкал: коротка шкала оцінки психічного стану (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCa), шкала «Батарея лобної дисфункції» (Frontal Assessment Battery, FAB); шкала тривоги Бека (Beck's Anxiety Inventory, BAI), шкала депресії Гамільтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), шкала оцінки рівня втоми (Fatigue Assessment Scale, FAS); лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, С-реактивний білок (СРБ), феритин, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), альбумін, Д-димер, прокальцитонін (ПКТ), показники згортальної системи крові, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на виявлення рибонуклеїнової кислоти (РНК) вірусу коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).

Для статистичного аналізу обчислено: середнє значення та середнє квадратичне відхилення ( $M \pm SD$ ), а також розраховано медіанне значення ( $Me$ ) та міжквартильний інтервал ( $QI - QIII$ ). Використання статистичних критеріїв базувалось на перевірці нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Для даних, розподілених нормально ( $p \geq 0,05$ ) використано параметричні критерії ( $t$ -критерій Стьюдента), для даних у яких розподіл відхилявся від нормального використано непараметричні критерії ( $U$ -Манна-Уїтні,  $H$ -Краскела Уоллеса). Для виявлення взаємозв'язку між показниками використано кореляційний аналіз. Оскільки дані мають різний розподіл, використано розрахунок коефіцієнта рангової кореляції за Спірменом ( $r_s$ ).

За результатами наукового дослідження дійшли висновків, які мають певну

теоретичну, практичну цінність та є новими, порівняно з відомими сучасними науковими розробками. Вперше було вивчено особливості клініко-неврологічних, нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із ЦВП, що переносили SARS-CoV-2, а також проаналізовано вищеперераховані дані після одного року спостереження.

Визначено, що у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, виявляється зниження показників за шкалами MMSE (13,4%), MoCa (17,4%) і FAB (30%), а також вищий рівень депресії, і дані показники статистично нижчі, ніж у контрольних групах: MMSE ( $H=-7,09$ ,  $p\leq 0,01$ ), MoCa ( $H=-8,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), FAB ( $H=-8,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), HDRS ( $H=6,87$ ,  $p\leq 0,01$ ).

При детальному аналізі кожної патології, тих, що переносять і не переносять SARS-CoV-2 встановлено, що когнітивні функції були знижені у пацієнтів з НПП із МНД (MoCa ( $Me = 26,77\pm 2,18$ )). Рівень тривоги в інфікованих пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК та НПП із МНД знаходився вище референтних значень без статистично значимої різниці між основною і контрольною групами.

Проведений кореляційний аналіз в усіх підгрупах пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, дозволив встановити сильний зворотній кореляційний зв'язок між показниками когнітивних і психоемоційних доменів. Сильний зворотній кореляційний зв'язок встановили між доменами зорово-конструктивної функції, виконавчим, уваги, пам'яті і показниками втоми, тривоги. Не було встановлено статистично значимої різниці даних результатів від виду ЦВП.

В абсолютній більшості пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2 (ОГ<sub>ЦВП</sub>, SARS-CoV-2/КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП), показники виходили за рамки норми: гемоглобін (77,5%/79,4%), лімфоцити (75,8%/82%), сегментоядерні нейтрофіли (68,7%/71,7%), співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (63,4%/60,0%), швидкість осідання еритроцитів (82%/84,6%), фібриноген (77,3%/82,1%), СРБ (97,0%/97,4%), феритин (84,5%/82,1%). Не встановлено статистичні відмінності у показниках лабораторних тестів пацієнтів із наявною чи відсутньою ЦВП.

У пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, встановлено прямий кореляційний зв'язок між значеннями шкали MoCa ( $r=0,477$ ,  $p\leq 0,01$ ), окремими її

доменами, а саме виконавчим когнітивним доменом (0,738,  $p \leq 0,01$ ), когнітивним доменом мовлення (0,692,  $p \leq 0,01$ ) і рівнем лейкоцитів що вказує на зниження балу при тенденції пацієнтів до лейкопенії. Також прямий кореляційний зв'язок встановлений між рівнем ЛДГ і тривогою (0,593,  $p \leq 0,01$ ), феритину і тривогою (0,658,  $p \leq 0,01$ ), що вказує на зростання балу за шкалою ВАІ при підвищених показниках феритину і ЛДГ. Крім того, виявлено зворотний кореляційний зв'язок між балом за шкалою MMSE і прокальцитоніном ( $r = -0,622$ ,  $p \leq 0,01$ ), а зниження рівня гемоглобіну корелює із вищими балами за шкалами ВАІ (-0,712,  $p \leq 0,01$ ), HDRS (-0,644,  $p \leq 0,01$ ) і FAS (-0,694,  $p \leq 0,01$ ).

У пацієнтів із XIM + ГХ із ЧК, що переносять SARS-CoV-2, достовірно нижчі показники гемоглобіну ( $p \leq 0,01$ ), проте вищі показники СРБ ( $p \leq 0,001$ ), феритину ( $p \leq 0,01$ ), ЛДГ ( $p \leq 0,001$ ) і ПКТ ( $p \leq 0,001$ ) у порівнянні із пацієнтами, інфікованими SARS-CoV-2 із XIM + ТІА в анамнезі та НПП із МНД. У той час у пацієнтів з НПП із МНД, що переносять SARS-CoV-2, виявлено нижчі показники лейкоцитів ( $p \leq 0,001$ ), проте вищий рівень СНЛ ( $p \leq 0,01$ ), фібриногену ( $p \leq 0,00$ ), Д-димеру ( $p \leq 0,01$ ) у порівнянні із пацієнтами із XIM + ГХ із ЧК і XIM + ТІА, що переносять SARS-CoV-2.

Пацієнти із постковідним синдромом (через 1 рік після перенесеного COVID-19) мали нижчі значення гемоглобіну та альбуміну і вище норми показники фібриногену, у той час, як при наявності ЦВП у цих пацієнтів відмічалось також підвищення значення СРБ. Крім того, у пацієнтів без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) швидше, у порівнянні з іншими.

Аналіз когнітивної сфери за шкалою MoCa не демонструє когнітивного зниження за рахунок зменшення сумарної бальної оцінки (Me – 26;  $p \geq 0,05$ ), проте демонструє зменшення балів її складових у зорово-конструктивні/виконавчі функції ( $p = 0,002$ ), здатності до концентрації уваги ( $p = 0,008$ ;  $p = 0,003$ ), відкладеному повторенні ( $p = 0,001$ ), а також у виконавчому ( $p = 0,001$ ), зорово-конструктивному ( $p = 0,003$ ); мовлення ( $p = 0,001$ ); уваги ( $p = 0,002$ ), пам'яті ( $p = 0,001$ ) когнітивних доменах. Також встановлено, що у пацієнтів із об'єктивно

підтвердженими гіпо-/аносмією чи гіпо-/агевзією достовірно нижчі показники відкладеного повторення ( $p \leq 0,01$ ).

У пацієнтів із постковідним синдромом не залежно від наявності чи відсутності ЦВП визначаються високі значення тривоги і депресії. Виявлені статистичні гендерні відмінності у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП, згідно якими жінки мають вищі показники тривоги ( $t = -3,04$ ,  $p \leq 0,01$ ) та депресії ( $t = -2,85$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Наявність постковідного синдрому у пацієнтів із ЦВП призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників рівня втоми, тривоги і депресії, на що вказують достовірні відмінності між групами у показниках когнітивних функцій ( $\chi^2 = 36,419$ ,  $p \leq 0,01$ ), втоми ( $\chi^2 = 37,251$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $\chi^2 = 37,981$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресії ( $\chi^2 = 37,171$ ,  $p \leq 0,01$ ).

Кореляційний аналіз дозволив констатувати, що існує зв'язок між лабораторними показниками та нейросихологічними характеристиками. Емоційні стани тривоги, втоми та депресії супроводжувалися зниженням рівня гемоглобіну, та альбуміну та підвищенням показників фібриногену, феритину і СРБ.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у клінічний процес: неврологічне відділення Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №9», м. Київ; медична клініка Товариство з обмеженою відповідальністю «АРЕНСІЯ ЕКСПЛОРАТОРИ МЕДИСІН», м. Київ.

**Ключові слова:** цереброваскулярна патологія, артеріальна гіпертензія, гіпертензивна енцефалопатія, інсульт, постінсультний період, судинна деменція, клінічні особливості, фактори ризику, COVID-19, SARS-CoV-2, тривога, втома, депресія, когнітивні розлади / порушення, лабораторні маркери, постковідний синдром.

## SUMMARY

**Marshupa V. V. Clinical, laboratory and neuropsychological features of the course of cerebrovascular diseases in patients infected with SARS-CoV-2 - qualifying scientific work on the rights of the manuscript.**

Thesis submitted for a degree of a Doctor of Philosophy by specialty 222 «Medicine» (22 «Health care») – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

Undoubtedly, the problem of cerebrovascular pathology (CVP) remains one of the most urgent in modern neurology, while the new coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first discovered in December 2019 in Wuhan, China. Since the outbreak, various studies have detailed its symptoms and consequences, the systemic impact of the virus, including its association with neurological and neuropsychiatric diseases. However, the question of the influence of the virus on the course of CVP remains relevant. The lack of generally recognized clinical and neuropsychological, laboratory and neuroimaging criteria for establishing the course of CVP in patients undergoing SARS-CoV-2 necessitates in-depth studies using modern examination methods.

The purpose of the study was chosen: to assess clinical, neurological, neuropsychological and laboratory parameters in patients with cerebrovascular pathology infected with SARS-CoV-2 by studying the nature of their effect on CVP, as determining prognostic factors in the course of the disease.

During the study, 180 people were examined (main  $n = 71$  and control  $n = 40$ ,  $n = 39$  and  $n = 30$  groups) of middle-aged subjects. Criteria for inclusion in the main group: age of patients: 46-65 years; diagnosed with chronic cerebral ischemia (CCI) with hypertension (1-2 degree, I-II stage; duration of the disease - up to 3 years, with frequent complicated hypertensive crises (H with FHC) (up to 2-3 per year)), CCI with a history of transient ischemic attack (TIA), consequences of ischemic stroke with minimal neurological deficiency (CIS with MND) (paresis in the limbs up to 4 grades); confirmed SARS-CoV-2 infection; signed informed consent form for a patient to participate in a clinical trial.

Examinations of patients were carried out in the neurological department of the Communal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital No. 9", on the basis of the Department of Neurology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

In the course of study, neuropsychological scales were used: Mini-Mental State

Examination (MMSE) Montreal Cognitive Assessment (MoCa), Frontal Assessment Battery (FAB); Beck's Anxiety Inventory (BAI), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Fatigue Assessment Scale (FAS); laboratory tests: complete blood count, C-reactive protein (CRP), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), albumin, D-dimer, procalcitonin (Pct), indicators of the blood coagulation system, polymerase chain reaction (PCR) to detect ribonucleic acid (RNA) of the COVID-19 virus.

For statistical analysis, the mean and mean squared error (mean  $\pm$  SD), and the median (Me) and the Interquartile Range (QI - QIII) are calculated. The use of statistical criteria was based on checking the normality of the distribution according to the Shapiro-Wilk test. For data distributed normally ( $p \geq 0,05$ ), parametric criteria (Student's t-test) were used, for data in which the distribution deviated from normal, non-parametric criteria were used (Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis H tests). Correlation analysis was used to identify the relationship between the parameters. Since the data has a different distribution, the calculation of The Spearman's rank correlation coefficient ( $r_s$ ) is used.

According to the results of the study, came to conclusions that it has a certain theoretical, practical value and is new, in comparison with known modern scientific developments. For the first time, the features of clinical, neurological, neuropsychological and laboratory parameters in patients with CVP, infected with SARS-CoV-2, were studied, and the above data were analyzed after one year of follow-up.

It was determined that patients with CVP infected with SARS-CoV-2 showed a decrease in MMSE (13.4%), MoCa (17.4%) and FAB (30%), as well as a higher level of depression, and the data parameters are statistically lower than in control groups: MMSE ( $H = -7.09$ ,  $p \leq 0.01$ ), MoCa ( $H = -8.17$ ,  $p \leq 0.01$ ), FAB ( $H = -8.17$ ,  $p \leq 0.01$ ), HDRS ( $H = 6.87$ ,  $p \leq 0.01$ ).

In a detailed analysis of each pathology, infected and uninfected patients with SARS-CoV-2, it was established that cognitive functions were reduced in IS patients with MND (MoCa (Me =  $26.77 \pm 2.18$ )). The level of anxiety in infected patients with H with FC and IS with MND was higher than the reference values without statistically significant difference between the main and control groups.

The correlation analysis conducted in all subgroups of patients with CVP infected



with SARS-CoV-2 allowed establishing a strong inverse correlation between indicators of cognitive and psychoemotional domains. A strong inverse correlation was established between the domains of visuospatial function, executive, attention, memory and parameters of fatigue and anxiety. There was no statistically significant difference in these results depending on the type of CVC.

In the absolute majority of patients who carry SARS-CoV-2 ( $MG_{\text{SARS-CoV-2}}/CG_{\text{SARS-CoV-2 without CVP}}$ ), indicators were outside the normal range: hemoglobin (77.5%/79.4%), lymphocytes ( 75.8%/82%), segmented neutrophils (68.7%/71.7%), neutrophil-to-lymphocyte ratio (63.4%/60.0%), erythrocyte sedimentation rate (82%/84.6%), fibrinogen (77.3%/82.1%), CRP (97.0%/97.4%), ferritin (84.5%/82.1%). No statistical differences were found in laboratory test results of patients with or without CVP.

In patients with CVP who carry SARS-CoV-2, a direct correlation was established between the values of the MoCa ( $r=0.477$ ,  $p\leq 0.01$ ), its individual domains, namely the Executive Index Score (0.738,  $p\leq 0.01$ ), Language Index Score (0.692,  $p\leq 0.01$ ) and the level of leukocytes, which indicates a decrease in the score in patients with a tendency to leukopenia. Also, a direct correlation was established between the level of LDH and anxiety (0.593,  $p\leq 0.01$ ), ferritin and anxiety (0.658,  $p\leq 0.01$ ), which indicates an increase in the score on the BAI scale with elevated ferritin and LDH. In addition, an inverse correlation was found between the MMSE score and procalcitonin ( $r=-0.622$ ,  $p\leq 0.01$ ), and a decrease in hemoglobin correlated with higher BAI scores ( $-0.712$ ,  $p\leq 0.01$ ), HDRS ( $-0.644$ ,  $p\leq 0.01$ ) and FAS ( $-0.694$ ,  $p\leq 0.01$ ).

Patients with H with FC who carry with SARS-CoV-2 have significantly lower hemoglobin values ( $p\leq 0.01$ ), but higher values of CRP ( $p\leq 0.001$ ), ferritin ( $p\leq 0.01$ ), LDH ( $p\leq 0.001$ ) and PCt ( $p\leq 0.001$ ) in comparison to patients infected with SARS-CoV-2 with TIA and IS with MND in the anamnesis. At that time, lower levels of leukocytes ( $p\leq 0.001$ ), but higher levels of neutrophil-to-lymphocyte ratio ( $p\leq 0.01$ ), fibrinogen ( $p\leq 0.00$ ), D-dimer ( $p\leq 0.01$ ) in comparison with patients with H with FC and TIA infected with SARS-CoV-2.

Patients with post-COVID syndrome (1 year after having experienced COVID-19) had lower values of hemoglobin and albumin and higher values of fibrinogen, while in

the presence of CVP, these patients also had an increase in CRP. In addition, in patients without post-COVID syndrome, laboratory parameters returned to normal values statistically significantly ( $p < 0.05$ ) faster, compared to others.

The analysis of the cognitive sphere according to the MoCa scale does not demonstrate a cognitive decline due to a decrease in the total score ( $Me - 26$ ;  $p \geq 0.05$ ), but it demonstrates a decrease in the scores of its components in visuospatial/executive functions ( $p = 0.002$ ), the ability to concentrate attention ( $p = 0.008$ ;  $p = 0.003$ ), delayed repetition ( $p = 0.001$ ), as well as executive ( $p = 0.001$ ), visuospatial ( $p = 0.003$ ); speech ( $p = 0.001$ ); attention ( $p = 0.002$ ), memory ( $p = 0.001$ ) cognitive domains. It was also established that patients with objectively confirmed hypo-/anosmia or hypo-/ageusia had significantly lower rates of delayed recall ( $p \leq 0.01$ ).

In patients with post-COVID syndrome, regardless of the presence or absence of CVP, high level of anxiety and depression are determined. Statistical gender differences were revealed in the group of patients with post-COVID syndrome without CVP, according to which women have higher level of anxiety ( $t = -3.04$ ,  $p \leq 0.01$ ) and depression ( $t = -2.85$ ,  $p \leq 0.05$ ).

The presence of post-COVID syndrome in patients with CVP leads to reduced indicators of cognitive functions, high indicators of the level of fatigue, anxiety and depression, which is indicated by significant differences between groups in parameters of cognitive functions ( $\chi^2 = 36.419$ ,  $p \leq 0.01$ ), fatigue ( $\chi^2 = 37.251$ ,  $p \leq 0.01$ ), anxiety ( $\chi^2 = 37.981$ ,  $p \leq 0.01$ ) and depression ( $\chi^2 = 37.171$ ,  $p \leq 0.01$ ).

Correlation analysis made it possible to state that there is a relationship between laboratory parameters and neuropsychological characteristics. Emotional states of anxiety, fatigue, and depression were accompanied by a decrease in the level of hemoglobin, and albumin and an increase in fibrinogen, ferritin and CRP.

The results of the dissertation are introduced into the clinical process: neurological department of the Communal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital No. 9," Kyiv; Medical Clinic «ARENIA EXPLORATORY MEDICINE» Limited Liability Company, Kyiv

**Key words:** cerebrovascular pathology, hypertension, hypertensive encephalopathy,

stroke, post-stroke period, vascular dementia, clinical features, risk factors, COVID-19, SARS-CoV-2, anxiety, fatigue, depression, cognitive disorders / impairments, laboratory markers, post-COVID syndrome.

### **СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Марштупа В. В. Насонова Т. І. Клініко-неврологічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-COV-2. Медичні перспективи. 2023; Том XXVIII (4): 98-106. doi.org/10.26641/2307-0404.2023.4.294047.

*(Здобувачем особисто сформовані групи досліджуваних, проведено клінічно-неврологічне, лабораторне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

2. Марштупа В. В. Клініко-неврологічні та нейропсихологічні характеристики цереброваскулярної патології у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, порівняно з групою контролю. Міжнародний неврологічний журнал. 2022;18(8):25-32. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.985>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи досліджуваних, проведено клінічне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

3. Марштупа В. В. Насонова Т. І. Лабораторні, клініко-неврологічні та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з цереброваскулярним захворюванням. Міжнародний неврологічний журнал. 2023;19(5):8-15. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1011>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи досліджуваних, проведено клінічне, лабораторне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

4. Марштупа В. В. Насонова Т. І. Аналіз нейропсихологічних і

лабораторних показників у пацієнтів із цереброваскулярним захворюванням і SARS-CoV-2 у порівнянні із пацієнтами без SARS-CoV-2. Міжнародний неврологічний журнал. 2024;20(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1039>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи і підгрупи досліджуваних, проведено лабораторне і нейропсихологічне обстеження хворих відповідно до підгруп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

5. Марштупа В.В., Насонова Т.І. Взаємозв'язок між COVID-19 і цереброваскулярною патологією (огляд літератури). Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. - 2021. - Т.9, N 1/2. - С.95-96.

*(Здобувачем особисто проаналізовано вітчизняну і зарубіжну літературу на тему дисертації та встановлено відому на даний час інформацію щодо взаємозв'язку між цереброваскулярною патологією і коронавірусною хворобою, сформульовані висновки).*

## ЗМІСТ

Назва розділу	Сторінки
1	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	25
1.1 SARS-CoV-2: характеристика вірусу, механізму впливу, клінічного перебігу і взаємозв'язку із нервовою системою	25
1.2 Нейропсихологічні порушення у пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2	38
1.3 Лабораторні маркери SARS-CoV-2: характеристика і їхня прогностична роль віддалених наслідків для ЦНС	43
РОЗДІЛ 2. Характеристика клінічного матеріалу та методи Дослідження	49
2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу	49
2.2 Методи дослідження	53
2.2.1 Нейропсихологічне обстеження	54
2.2.2 Лабораторні дослідження	57
2.2.2.1 Загальний аналіз крові	57
2.2.2.2 Коагулограма	59
2.2.2.3 Д-димер	59
2.2.2.4 С-реактивний білок	59
2.2.2.5 Альбумін	60
2.2.2.6 Феритин	60
2.2.2.7 Лактатдегідрогеназа	61
2.2.2.8 Прокальцитонін	61
2.2.2.9 РНК до SARS-CoV-2	61
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	61

РОЗДІЛ 3. Особливості когнітивного і психоемоційного статусу у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2	63
РОЗДІЛ 4. Рання лабораторна діагностика загальноклінічних і біохімічних показників крові у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2 і її кореляція із нейропсихологічними статусом	82
РОЗДІЛ 5. Клініко-неврологічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з цереброваскулярною патологією	104
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	122
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	144
ДОДАТКИ	
1. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	178
2. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	180

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АПФ2	– ангіотензинперетворювальний фермент 2
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГАБР	– гіперінтенсивна аномалія сигналу білої речовини
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр
ГП	– гострий ішемічний інсульт
ГХ із ЧК	– гіпертонічна хвороба із частими кризами
ЕЕГ	– електроенцефалографія
НПШ із МНД	– наслідки перенесеного ішемічного інсульту із мінімальним неврологічним дефіцитом
КГ	– контрольна група
ЛДГ	– Лактатдегідрогеназа
ОГ	– основна група
ПКП	– помірні когнітивні порушення
ПКт	– прокальцитонін
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПНС	– периферична нервова система
ПТСР	– посттравматичний стресовий розлад
ПЧ	– протромбіновий час
РНК	– рибонуклеїнова кислота
СМР	– спинномозкова рідина
СГБ	– синдром Гієна-Барре
СНЛ	– співвідношення нейтрофілів / лімфоцитів
СТЛ	– співвідношення тромбоцитів / лімфоцитів
СРБ	– С-реактивний білок
ТІА	– транзиторна ішемічна атака
ФДГ-ПЕТ	– фтородезоксиглюкозна позитронно-емісійна томографія
ХІМ	– хронічна ішемія мозку
ЦВЗ	– цереброваскулярне захворювання
ЦНС	– центральна нервова система
ЦВП	– цереброваскулярна патологія
ЧК	– часті кризи
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
AIS	– когнітивний домен уваги

BAI	– шкала тривоги Бека
COVID-19	– коронавірусна хвороба
CXCL-10	– C-X-C мотивного хемокінового ліганду 10
DMV	– везикула із подвійною мембраною
DWI	– дифузійне зважене зображення
EIS	– виконавчий когнітивний домен
FAB	– батарея лобової дисфункції
FAS	– шкала оцінки рівня втоми
FLAIR	– fluid attenuated inversion recovery/ ослаблене рідиною відновлення інверсії
HDRS	– шкала депресії Гамільтона
Ig	– імуноглобулін
IL	– інтерлейкін
LIS	– когнітивний домен мовлення
$M \pm SD$	– середнє значення та середнє квадратичне відхилення
Me	– медіана
MIS	– когнітивний домен пам'яті
MMSE	– коротка шкала оцінки психічного стану
MoCa	– Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій
OIS	– когнітивний домен орієнтації
Q1 – Q3	– міжквартильний інтервал
RBD	– рецептор-зв'язуючого домену
rs	– коефіцієнт рангової кореляції Спірмена
SARS-CoV-2	– тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2
TMPRSS2	– трансмембранна сироваткова протеаза 2
TNF- $\alpha$	– фактор некрозу пухлини- $\alpha$
VIS	– домен зорово-конструктивної функції



## ВСТУП

### Актуальність проблеми

Тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (severe acute respiratory syndrome related coronavirus 2, SARS-CoV-2) вивчається із такою ж кількістю суперечок і загадок, як і сама хвороба, яку він викликає. Перший зафіксований випадок стосується міста Ухань, Китай, про який повідомила Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) 31 грудня 2019 року [79]. Проте деякі експерти вважають, що найбільш ранній випадок коронавірусної хвороби (coronavirus disease 2019, COVID-19) був виявлений ще 17 листопада 2019 року [20], а згодом COVID-19 дуже швидко поширився по всьому світу і досяг масштабів пандемії. 30 січня 2020 року ВООЗ оголосила спалах захворюваності надзвичайною міжнародною проблемою охорони здоров'я, а 11 березня 2020 року COVID-19 було оголошено глобальною пандемією [21].

Коронавіруси класифікуються як сімейство у порядку Nidovirales. Підродини *Coronavirinae* і *Torovirinae* розділені від родини, а сама підродина *Coronavirinae* далі ділиться на чотири роди: альфа-, бета-, гамма- і дельтакоронавірус [218]. Філогенний аналіз показав, що саме SARS-CoV-2 тісно пов'язаний з бетакоронавірусами [211].

Пацієнти з COVID-19 належать переважно до вікової групи 40-70 років і найчастіше присутні з лихоманкою, болями в тілі, задишкою, нездужанням та сухим кашлем, і можуть мати безсимптомний, легкий, середньої важкості або тяжкий перебіг [95,114,115,300]. Деякі пацієнти можуть також мати симптоми шлунково-кишкового тракту, такі як біль у животі, блювота чи діарея [37,75].

Більшість досліджень показують, що залучення нервової системи COVID-19 відбувається у літніх пацієнтів, часто з попереднім анамнезом неврологічного порушення, і часто у пацієнтів із судинними факторами ризику [76,93]. Залученість нервової системи, здавалося б, закономірно пов'язана з гіршими результатами коронавірусної хвороби, смертністю та підвищеною інвалідністю у тих, хто вижив,

хоча деякі дослідження показали, що неврологічні синдроми не обмежуються лише тяжкохворими [32].

COVID-19 може включати безліч неврологічних ознак і симптомів протягом усього свого перебігу, незалежно від тяжкості захворювання. Серед найбільш обговорюваних симптомів - аносмія та дисгевзія. У той час як поширеність варіюється, аносмія та дисгевзія були зареєстровані до 53% та 44% пацієнтів з переважанням в осіб жіночої статі [193,266]. Аносмія та дисгевзія часто є початковими, а часом і єдиними симптомами перебігу захворювання. На відміну від інших респіраторних захворювань, аносмія при COVID-19 виникає при відсутності риніту або набряку слизової оболонки носової порожнини [93,247,305]. Деякі дослідження припускають, що наявність аносмії/дисгевзії пов'язана з більш м'яким перебігом хвороби [32,164,253], хоча існує альтернативна думка, що, можливо, це пов'язано з важкістю встановлення цих симптомів у пацієнтів з більш важким перебігом, які не можуть поскаржитись через енцефалопатію або дихальну недостатність. Попередні дані показують, що наступні штами SARS-CoV-2 (такі як омікрон), пов'язані приблизно з половиною показників аносмії/дисгевзії [54]. Проте наразі складно говорити чи пояснюється це високим рівнем вакцинації серед населення чи самим штамом.

Головний біль є ще однією поширеною початковою або презентуючою особливістю і, очевидно, що схожий на той, який супроводжує багато вірусних синдромів, проте у пацієнтів із COVID-19 частіше триває понад 72 години, стійкий до анальгезії та виникає частіше у чоловіків [29]. На жаль, у рідкісних випадках головний біль не є доброякісним симптомом і може бути пов'язаним з цереброваскулярним захворюванням (ЦВЗ) або менінгоенцефалітом [29,280].

Міалгії є ще одним із найбільш поширених неспецифічних симптомів, що з'являються значно частіше при нетяжкій та тяжкій інфекції COVID-19, на ранній стадії перебігу хвороби в середньому на 3,8 день від початку [235].

Існує все більше доказів того, що ендотелій судин може бути ключовим органом

при інфекції COVID-19. Клінічно відзначено, що найбільш частими супутніми захворюваннями пацієнтів, госпіталізованих з інфекцією SARS-CoV-2, є гіпертонічна хвороба (ГХ), цукровий діабет та серцево-судинні захворювання, які поділяють ендотеліальну дисфункцію як загальну ознаку [6,238]. Ендотелій також є основним регулятором тромбозу та гемостазу, а дисфункція ендотеліальних клітин, викликана інфекцією COVID-19, може бути важливим чинником коагулопатії та збільшення тромботичного навантаження. Активація ендотеліальних клітин, викликана інфекцією та, як результат, порушення антитромботичної поверхні ендотелію, надмірним утворенням тромбіну та раннім припиненням фібринолізу, є можливими причинами тромботичного стану [186]. Оскільки судинні ендотеліальні клітини експресують рецептори АПР2 у достатній кількості, на додаток до багатьох інших рецепторів поверхні клітини, що використовуються SARS-CoV-2 для входу в клітину, пряма вірусна інфекція судинних ендотеліальних клітин цілком зрозуміла [78, 221,277].

Довгострокові ускладнення зараження COVID-19 прицільно досліджуються. Точні молекулярні механізми цих проявів ще не вивчені, але, скоріш за все, вкрай неоднорідні. Вони можуть включати прямі або непрямі наслідки зараження SARS-CoV-2 [53]. Іншим поясненням може бути аутоімунізація через таргетування самогенів внаслідок порушення регуляторної реакції Т-клітин або молекулярної мімікрії [77,149]. Додатковим механізмом довгострокових чи віддалених симптомів є реактивація прихованих вірусів в організмі [149]. Також було показано, що COVID-19 спричиняє порушення реологічних властивостей крові, таких як в'язкість та деформація еритроцитів [151,167]. Тому різні процеси не є взаємовиключними і можуть існувати в поєднанні.

Подальші дослідження повинні стосуватися як короткострокових, так і важливих довгострокових неврологічних наслідків перенесеної COVID-19, а також того, як ми можемо найкращим чином пом'якшити інвалідизуючі наслідки та уникнути хвороби.

**Мета дослідження:**

Дослідити клініко-неврологічні, нейропсихологічні та лабораторні показники у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2, як визначальних прогностичних факторів у перебігу ЦВП.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити клініко-неврологічні, нейропсихологічні і лабораторні особливості, у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2 та порівняти їх із контрольними групами.

2. З'ясувати наявність, характер і ступінь кореляційної залежності між клініко-неврологічними, нейропсихологічними, та лабораторними показниками у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2.

3. Визначити особливості змін між нейропсихологічними і лабораторними показниками у пацієнтів із певними видами ЦВП, що переносять SARS-CoV-2.

4. Встановити часовий характер змін клініко-неврологічних, нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із ЦВП, що перенесли SARS-CoV-2.

5. Удосконалити методи діагностики у пацієнтів із ЦВП, які переносять SARS-CoV-2, що впливають на перебіг захворювання.

*Об'єкт дослідження:* ЦВП у пацієнтів, які переносять SARS-CoV-2.

*Предмет дослідження:* клініко-неврологічні, нейропсихологічні, лабораторні показники у пацієнтів із ЦВП, які переносять SARS-CoV-2 .

**Методи дослідження:**

Обстеження пацієнтів здійснено у неврологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства "Київська міська клінічна лікарня №9" і на кафедрі неврології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

У процесі виконання наукової роботи застосовані: 1) нейропсихологічні дослідження із застосуванням шкал: коротка шкала оцінки психічного стану (Mini-

Mental State Examination, MMSE) [8], Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) [11], шкала «Батарей лобної дисфункції» (Frontal Assessment Battery, FAB) [1]; шкала тривоги Бека (Beck's Anxiety Inventory, BAI) [18], шкала депресії Гамільтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) [16], шкала оцінки рівня втоми (Fatigue Assessment Scale, FAS) [17]; 2) лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, С-реактивний білок (СРБ), феритин, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), альбумін, Д-димер, прокальцитонін (ПКТ) показники згортальної системи крові, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на виявлення рибонуклеїнової кислоти (РНК) вірусу COVID-19.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програмне забезпечення Microsoft® Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22 [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com). Обчислено: середнє значення та середнє квадратичного відхилення ( $M \pm SD$ ), медіанне значення ( $Me$ ) та міжквартильний інтервал ( $QI - QIII$ ). Використання статистичних критеріїв базувалось на перевірці нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Для даних, розподілених нормально ( $p \geq 0,05$ ) використано параметричні критерії (t-критерій Стьюдента), для даних у яких розподіл відхилявся від нормального використано непараметричні критерії (U-Манна-Уїтні, Н-Краскела Уоллеса). Для виявлення взаємозв'язку між показниками використано кореляційний аналіз. Оскільки дані мають різний розподіл, використано розрахунок коефіцієнта рангової кореляції за Спірменом ( $r_s$ ). Коефіцієнт кореляції вважався достовірним при  $p \leq 0,05$ . Значення коефіцієнта оцінювались виходячи із градації:  $r_s = 0$  – зв'язок відсутній;  $r_s = 0,1 - 0,4$  слабкий;  $0,5 - 0,69$  – достатній;  $0,7 - 0,9$  – високий [136, 287].

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше досліджено особливості комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного і лабораторного обстеження пацієнтів із ЦВП на фоні перенесення SARS-CoV-2.

Визначено взаємозв'язки між змінами лабораторних і нейропсихологічних

показників пацієнтів із ЦВП на фоні перенесення SARS-CoV-2 та здійснено порівняння із групами контролю (ЦВП без SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 без ЦВП, без ЦВП без SARS-CoV-2), а також аналіз вище перерахованих змін через один рік спостереження.

Визначено чинники, що впливають на перебіг ЦВП у пацієнтів після перенесеного SARS-CoV-2 у залежності від ЦВП (ХІМ на фоні гіпертонічної хвороби із частими кризами (ХІМ+ГХ із ЧК), ХІМ із транзиторними ішемічними атаками (ТІА) в анамнезі та наслідки перенесеного ішемічного інсульту із мінімальним неврологічним дефіцитом (НПП із МНД)), що дозволило спрогнозувати наслідки для пацієнтів і стало предметом удосконалення і подальшого розвитку в індивідуалізації діагностичних і лікувальних заходів.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Практична цінність результатів дисертаційного дослідження полягає у створенні методологічних засад обстеження та динамічного спостереження пацієнтів із ЦВП та SARS-CoV-2 в анамнезі.

Отримано відомості про перебіг ЦВП у пацієнтів, що перенесли SARS-CoV-2, та встановлено важливе значення клініко-неврологічних, нейропсихологічних і лабораторних показників як таких, що характеризують перебіг ЦВП на тлі перенесення SARS-CoV-2.

Здобуто результати нейропсихологічних і лабораторних показників у динаміці, що дозволило визначити їх вплив на перебіг ЦВП після перенесеної SARS-CoV-2 з часом.

На підставі отриманих даних були визначені особливості нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із ХІМ на фоні ГХ із ЧК, ХІМ із ТІА в анамнезі та наслідками перенесеного ІІ із МНД та проаналізовано їх зміни у часових рамках із встановленням та обґрунтуванням провідних факторів, що визначають їх перебіг.

Запропоновано диференційований підхід до динамічного спостереження пацієнтів із ХІМ на фоні ГХ із ЧК, ХІМ із ТІА в анамнезі та наслідками перенесеного

II із МНД, що перенесли SARS-CoV-2.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у клінічний процес: неврологічне відділення Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №9», м. Київ; медична клініка Товариство з обмеженою відповідальністю «АРЕНСІЯ ЕКСПЛОРАТОРИ МЕДИСІН», м. Київ.

#### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертація є самостійною науковою роботою та представляє власні спостереження здобувача. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, здійснено аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи. Спільно з науковим керівником сформульовані мета, завдання та дизайн дослідження. Самостійно проведено детальне клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження осіб контрольних груп та хворих на ЦВП, що переносили SARS-CoV-2. Дисертант самостійно здійснювала обробку даних лабораторних досліджень.

Автором самостійно створено базу даних; проведено статистичний аналіз результатів дослідження; сформульовані висновки та практичні рекомендації; підготовлені до друку наукові праці. Автору належить текст усіх розділів дисертаційної роботи. Матеріали та ідеї співавторів не використовувалися.

#### **Апробація матеріалів дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на: Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Young Science 3.0» (м. Київ, 2021), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Young Science 4.0» (м. Київ, 2022).

«Презентація окремих статистичних даних клінічного дослідження на тему «Клініко-лабораторні, морфологічні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2»». Неврологічний вебінар, присвячений цереброваскулярній патології в умовах пандемії SARS-CoV-2 (м. Київ, 2022).

**Публікації.** Основні положення дисертації опубліковані в 4 наукових працях у

наукових фахових виданнях, рекомендованих Вищою атестаційною комісією України для публікацій результатів дисертаційних досліджень, серед яких 1 одноосібна; 1 - у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена українською мовою на 187 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, 2 додатків; містить 31 таблицю і 22 рисунка. Перелік посилань містить 305 джерел (16 кирилицею та 289 латиницею).



## РОЗДІЛ 1.

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

COVID-19 став однією з небагатьох провідних причин смерті і перетворився на пандемію, яка порушує рутинний і збалансований спосіб життя кожного в усьому світі і буде продовжувати це робити. Щоб покласти край цій пандемії, вчені доклали всіх зусиль для вивчення інфекції SARS-CoV-2. У той самий час ЦВП залишається найбільш поширеним, хронічним і прогресуючим судинно-неврологічним захворюванням, яке характеризується різноманітною клініко-радіологічною картиною. Саме тому зустріч гострого вірусного захворювання із хронічною неврологічною патологією була неминуча.

Основні проблеми, з якими стикнулися лікарі сімейної практики та неврологи, пов'язані власне з новим вірусом, даних про який на початку спалаху пандемії було недостатньо. Було незрозуміло як саме проявляє себе респіраторний вірус по відношенню до інших органів і систем, зокрема до нервової системи. Залишалися питання щодо неврологічних захворювань, що виникли вперше на фоні інфікування SARS-CoV-2, а також до прогнозу перебігу уже наявної неврологічної патології у пацієнтів. Тому зусилля багатьох вчених світу були кинуті на дослідження вірусу, його механізму дії, клінічних проявів, а також на розробку загальновизнаних уніфікованих підходів до діагностики та лікування коронавірусної хвороби і її наслідків.

#### *1.1 SARS-CoV-2: характеристика вірусу, механізму впливу, клінічного перебігу і взаємозв'язку із нервовою системою*

За даними Центру контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) три з семи коронавірусів, які епідемічно спалахують у людей, включають SARS-CoV у 2002 році, близькосхідний респіраторний синдром (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) у 2012 році, а тепер SARS-CoV-2 (нинішня пандемія, відома як COVID-19) [136,278,287].

На сьогоднішній день встановлено, що всі вікові групи схильні до зараження COVID-19. Світова карта інфекцій та смертей, опосередкованих COVID-19, показала, що жодна країна, раса, етнічна приналежність чи релігія не позбавлені цього вірусу [137]. Шлях передачі коронавірусу - це передача від людини до людини, яка включає передачу шляхом контакту з виділеннями слизової оболонки носа, ротової порожнини та очей інфікованого пацієнта, а також безпосередню передачу шляхом інгаляції крапель, коли пацієнт кашляє або чхає [70,167]. Також повідомляється, що краплі від чхання або кашлю можуть поширюватися до 1,8 метрів, підкреслюючи критерії соціального дистанціювання [243]. Вірус може відкладатися на багатьох поверхнях і виживати протягом декількох днів за сприятливих умов залежно від конкретної поверхні. Інкубаційний період при COVID-19 становить від 3 до 14 днів залежно від імунологічного стану пацієнта [24].

SARS-CoV-2 належить до роду Betacoronavirus і є членом родини коронавірусів, що мають один з найбільших однопіткових РНК-геномів із 27-32 кб [131,228]. Як тільки вірус потрапляє в клітину господаря, синтез структурних і допоміжних білків починається з процесів транскрипції та трансляції за допомогою РНК-залежної РНК-полімерази [131,237]. Спорідненість SARS-CoV-2 до рецептора АПФ2 вища, ніж у інших SARS, що, в свою чергу, полегшує швидку передачу SARS-CoV-2 [118,131,237].

Довжина геному SARS-CoV-2 становить менше 30 кілобаз (кб), в якому є 14 відкритих рамок зчитування (open reading frame, ORF), кодування неструктурних білків (non-structural proteins, NSPs) для процесів реплікації та збирання вірусів, структурні білки, які включають спайк (spike, S), оболонку (envelope, E), мембрану/матрицю (membrane/matrix, M), нуклеокапсид (nucleocapsid, N) та додаткові білки [22,215].

Білок S - це трансмембранний білок, який полегшує зв'язування вірусної оболонки з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2), який знаходиться на поверхнях клітин-господарів. Білок АПФ2 міститься в багатьох

тканинах організму ссавців, в першу чергу в легенях, нирках, шлунково-кишковому тракті, серці, печінці і кровоносних судинах і є життєво важливим елементом регулювання ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [89]. Процес проникнення SARS-CoV-2 в клітини-господарі і вивільнення власних геномів у клітини-мішені залежить від певної послідовності кроків. Перш за все, вірус використовує білковий спайк, як важливий елемент оцінки тропізму і трансприйнятності вірусу, націлюючись на людські дихальні епітеліальні клітини з рецепторами АПФ2, на що вказує структура рецептор-зв'язуючого домену (receptor-binding domain, RBD), аналогічну SARS-CoV [276]. Після приєднання S1-RBD до рецептора АПФ2, поверхневі протеази клітини-господаря, такі як трансмембранна сироватка протеаза 2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS2) діють на критичному місці зчеплення на S2, що призводить до мембранного синтезу та вірусної інфекції [239]. Перехресні дослідження тканин людини, що експерсують АПФ2 і TMPRSS2 виявили значну кількість цих білків у келихоподібних і волоскових епітеліальних клітинах носової порожнини, а також олігодендроцитах [239,276]. Таким чином коекспресія АПФ2/TMPRSS2 в олігодендроцитах може бути одним із засобів інфільтрації або проліферації центральної нервової системи (ЦНС).

Потрапивши всередину клітин-господарів, виживання SARS-CoV-2 забезпечується декількома механізмами, щоб уникнути імунної відповіді, яка у даному випадку може бути навіть генералізованою [94,244]. Завдяки відсутності патогенно-асоційованих молекулярних патернів на везикулі із подвійною мембраною (double-membrane vesicle, DMV), уже при потраплянні в організм людини, вони не визнаються рецепторами розпізнавання імунної системи господаря [152]. Таким чином легкий механізм передачі (повітряно-крапельний) від людини до людини, унікальна структура вірусу і його своєрідні механізми захисту від імунного розпізнавання створюють умови для високої сприйнятливості і генералізації самого процесу.

Перебіг SARS-CoV-2 поділяється на три стадії: безсимптомна, вторгнення і

зараження верхніх дихальних шляхів із залученням нижніх дихальних шляхів із прогресуванням [115]. У безсимптомній стадії, зв'язавшись з носовими епітеліальними клітинами у верхніх дихальних шляхах, вірус піддається місцевій реплікації і розмноженню [246]. Ця стадія триває кілька днів, а імунна відповідь, що генерується під час цієї фази, обмежена. У другій стадії відбувається міграція вірусу з носового епітелію у верхні дихальні шляхи, а імунна відповідь набуває вираженішого характеру, що включає синтез С-Х-С мотивного хемокінового ліганду 10 (С-Х-С motif chemokine ligand 10, CXCL-10) та інтерферонів (IFN- $\beta$  та IFN- $\lambda$ ) [256]. Більшість пацієнтів не прогресують далі цієї стадії, оскільки встановлена імунна відповідь достатня для стримування поширення інфекції. Проте близько однієї п'ятої всіх інфікованих пацієнтів таки прогресують до наступної стадії захворювання і розвиваються тяжкі симптоми [233]. Вірус проникає і входить в альвеолярну епітеліальну клітину типу 2 через рецептор-господар АПФ-2 і починає проходити реплікацію для накопичення більшої кількості вірусних нуклеотидів [157]. На той момент вірусні пневмоцити виділяють різні цитокини і запальні маркери, такі як інтерлейкіни (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 і IL-12), фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), IFN- $\lambda$  і IFN- $\beta$ , CXCL-10, моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) [296]. Цей «цитокіновий шторм» діє як хіміоатрактант для нейтрофілів, Т-хелперів CD4 та цитотоксичних Т-клітин CD8, які потім починають проникати в легеневу тканину [296]. Ці клітини відповідають за боротьбу з вірусом, але при цьому й за подальше запалення і руйнування легень. Клітина-господар піддається апоптозу з виділенням нових вірусних частинок, які потім заражають сусідні альвеолярні епітеліальні клітини 2 типу таким же чином. Через постійні пошкодження, спричинені секвестрованими запальними клітинами та реплікацією вірусу, що призводять до втрати як пневмоцитів 1 типу, так і пневмоцитів 2 типу, спостерігається дифузне альвеолярне пошкодження, яке зрештою завершується гострим респіраторним синдромом [66].

S-білок, який знаходиться на поверхні SARS-CoV-2 є життєво важливим для

інфікування і патогенезу, адже проникнення SARS-CoV-2 в клітину хазяїна опосередковується S-білком, який в кінцевому підсумку надає коронавірусу короноподібний вигляд, оскільки вони утворюють шипи на його поверхні [74]. Останні дослідження показали, що SARS-CoV-2 використовує АПФ2 для проникнення, використовуючи трансмембранну протеазу, TMPRSS2 та ендосомні цистеїнові протеази катепсин В та L для праймування S-білка [132].

І АПФ2, і TMPRSS2 були знайдені на миготливих епітеліальних клітинах й олігодендроцитах, останні з яких можуть забезпечити спосіб для проникнення у ЦНС [25]. Рецептори АПФ2 людини експресуються практично у всіх тканинах, причому вони найбільш поширені в легенях, нирках, жировій тканині, серці, судинах, шлунку, печінці, слизовій оболонці носа і порожнини рота, а також в різних ділянках мозку, включаючи моторну кору, шлуночки, нюхову систему, гіпокампи, чорну субстанцію і різні ділянки стовбура мозку, що беруть участь у вегетативній функції [247]. SARS-CoV-2, проникаючи у клітини, пригнічує регуляцію АПФ2 і, таким чином, порушує баланс між ангіотензинперетворювальним ферментом 1 (АПФ1) й АПФ2; цей підвищений сигнал АПФ в цілому призводить до надмірного звуження судин і порушення ауторегуляції головного мозку [25], що може сприяти ускладненням мозкового кровообігу. Тому надалі знання про механізми розпізнавання рецепторів та взаємодії матимуть вирішальне значення для визначення ефективних терапевтичних цілей.

Нейроінвазія вірусу SARS-CoV-2 може відбуватися через різні потенційні механізми, включаючи транс-синаптичний, через нюховий нерв, інфекцію ендотелію судин та міграцію лейкоцитів через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Припускається, що використовуючи транс-синаптичний механізм передачі, що шляхом ретроградного екзо- та ендоцитозу через синаптичну щілину, а потім через швидкий аксональний транспорт вздовж мікротрубочок вірус проникає до нейрональних клітинних тіл [247]. Нюховий епітелій, ще одна область інвазії, ймовірно, дозволяє поширюватися через крибриформну пластину, у нюховий нерв, а потім нюхову цибулину і ЦНС [247].

Ендотеліальні клітини, які експресують АПФ2 по всьому тілу, в тому числі в мозку, можуть піддатися проникненню SARS-CoV-2, який може «подорожувати» по капілярах, а потім у гліальні клітини ЦНС [247]. Інфекція SARS-CoV-2 викликає вивільнення імунних медіаторів у крові, які можуть проявлятися як «цитокіновий шторм», що у свою чергу може підвищити проникність ГЕБ, що призводить до збільшення міграції запальних клітин у мозок [196]. Крім того, використовуючи механізм троянського коня, вірус може проникати у Т-лімфоцити, які потім через ГЕБ залучають у процес інфікування клітини ЦНС [247].

Хоча більшість пацієнтів з інсультом під час COVID-19, ймовірно, мають загострення або провокацію основного серцево-судинного та цереброваскулярного захворювань, існує багато запропонованих механізмів, за допомогою яких може виникнути власне навіть інсульт. Коли вірус SARS-CoV-2 проникає в організм, він активує прозапальний ефект, зменшуючи експресію АПФ2, що у свою чергу збільшує ангіотензин 2, активуючи макрофаги, які вивільняють прозапальні цитокіни, що, в свою чергу, активізує тканинний фактор, який вивільняється з ендотеліальних клітин та макрофагів і працює шляхом активації зовнішнього шляху коагуляції, що призводить до відкладення фібрину та згортання крові [285]. Це призводить до відмінної риси зараження COVID-19 дифузним тромбоцитарно-фібриновим тромбозом малих судин у венулах, артеріолах та капілярах, а також внутрішньосудинних мегакаріюцитах [13,48].

Ішемія міокарда, що спостерігається при COVID-19, і характеризується схильністю до аритмій, які можуть бути смертельними самі по собі, але також можуть погіршувати наявну ЦВП чи стати причиною нової, є ще одним запропонованим механізмом [15,117,195].

Викид цитокінів і медіаторів запалення, як вважають, беруть участь у системній запальній відповіді, яка створює середовище, сприйнятливим до когнітивного зниження та нейродегенеративного захворювання. Зокрема, було експериментально показано, що білки запалення (NOD-Like Receptor protein 3, NLRP3) викликають патологічне

накопичення амілоїд- $\beta$  у поєднанні з інтерлейкін-опосередкованою модуляцією фосфокіназ і фосфатаз також, ймовірно, є накопичення нейрофібрилярних клубків, що у сукупності дає можливість припустити ймовірність індукції або загострення процесів, що спостерігаються патологічно при таких захворюваннях, як хвороба Альцгеймера [128].

Існує мало доказів наявності вірусної РНК SARS-CoV-2 у спинномозковій рідині живих пацієнтів [165,219]. Крім того, немає ніякої різниці в частоті виявлення вірусу в тканинах мозку між пацієнтами з неврологічними симптомами і без них [80]. Ці результати показують, що вірусне вторгнення у головний мозок продовжує залишатися відкритим і дискусійним питанням.

#### Клінічні симптоми

SARS-CoV-2 переважно вражає дихальну систему, викликаючи широкий спектр симптомів дихальних шляхів, від легких (біль у горлі, ринорея, чхання) до небезпечної для життя пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому і смерті [9,23,56,73,125,].

На додаток до респіраторних симптомів, деякі пацієнти із COVID-19 мають ознаки дисфункції серцево-судинної системи, включаючи прискорене серцебиття та біль у грудях на початковій стадії захворювання, а також різні порушення серцево-судинної системи, такі як безсимптомне підвищення серцевого тропоніну I та II, гострий коронарний синдром, міокардит, аритмії серця (брадикардія, фібриляція передсердь, шлуночкова тахіаритмія), зниження фракції викиду і гостра серцева недостатність, гіпотонія і кардіогенний шок [117,120,172,178,272]. Крім того, були повідомлення про розширення правого шлуночка та випадки важкої серцевої недостатності та навіть зупинки серця [166].

Дослідження показують, що гіпертонія може бути пов'язана з ризиком зараження SARS-CoV-2, а також з розвитком гіршого прогнозу COVID-19 [9,145,163,183,242,261]. Велика кількість доказів підтверджує гіпотезу про те, що

гіпертонія пов'язана з імунною активацією та окислювальним стресом, що полягає у виробництві активних форм кисню, підвищеній активності NADPH-оксидаз (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase), міграції клітин та адгезії до поверхні ендотелію [214], а більш високий неконтрольований систолічний артеріальний тиск може сприяти більш тяжкому перебігу захворювання через його зв'язок із гіпертензивним ураженням органів-мішеней, включаючи ремоделювання судин, що може погіршити ендотеліальну дисфункцію, пошкодження ендотелію та ендотеліт, індукований інфекцією SARS-CoV-2 [231,241].

Гіперкоагуляція є частим і раннім гематологічним проявом коагулопатії у пацієнтів із COVID-19, та провісник гіршого перебігу захворювання. Накопичені клінічні докази вказують на те, що тромбозапалення, скоординована активація запальних і тромботичних реакцій на SARS-CoV-2 інфекцію, грає вирішальну роль у тяжкості і смертності COVID-19 [191]. Найчастішим проявом коагулопатії серед хворих на COVID-19 є венозна тромбоемболія. Гіперкоагуляція у пацієнтів із COVID-19 також призводять до тромбозу церебральних вен, артерій, мікроангіопатії, дисемінованого внутрішньосудинного згортання, які можуть виникнути у пацієнтів на критичній стадії захворювання і є актуальним провісником смерті [13,113,191]. Частота системних артеріальних тромботичних випадків, у тому числі інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака і гостра ішемія нижніх кінцівок, набагато нижча в порівнянні із венозним тромбозом [2,61,159,177]. Посмертні дослідження повідомляють про високу частоту мікротромбів у малих артеріях і капілярах легень, серці, нирках, печінці, головного мозку [23,226].

Пацієнти на COVID-19 можуть демонструвати неконтрольовану місцеву та системну продукцію прозапальних цитокінів, тобто «цитокіновий шторм», з підвищеним рівнем цитокінів, пов'язаних із запаленням: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 та TNF- $\alpha$ . Рівні цих цитокінів корелюють із тяжкістю захворювання [119,298]. Розтини пацієнтів із COVID-19 показали атрофію, крововиливи та некроз у селезінці разом зі значним скороченням кількості лімфоцитів та нейтрофілів. Крім того, в



лімфатичних вузлах було зареєстровано зменшення кількості як CD4+, так і CD8+ лімфоцитів. Лімфопенія спостерігалася і в периферичній крові пацієнтів, що ймовірно внаслідок проникнення вірусу в лімфатичні органи, руйнування лімфоцитів вірусом та апоптозу лімфоцитів, спровокованих цитокінами [65,119,298].

Виявлено, що SARS-CoV-2 ефективно реплікується в епітелії шлунково-кишкового тракту людини. Симптоми шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту, блювоту, діарею та втрату апетиту, були зареєстровані приблизно у 10% пацієнтів з COVID-19, а у деяких пацієнтів переважаючими клінічними проявами були саме шлунково-кишкові, але не респіраторні симптоми. Шлунково-кишкові прояви COVID-19 більш помітні в кишечнику, однак також немало повідомлень про зміни, локалізовані в ротовій порожнині, такі як виразка слизової оболонки порожнини рота, гінгівіт і гіпосалівація [36,160].

Дослідження гепатобіліарної системи показують, що від 5 до 50% пацієнтів демонструють підвищений рівень ферментів печінки, гіпоальбумінемію, тривалий протромбіновий час, підвищений рівень СРБ і ЛДГ та гіперферитинемію [101]. Хоча SARS-CoV-2 не був виявлений у зразках печінки, повідомлялося про дегенерацію гепатоцитів, вогнищевий некроз, мікроваскулярний стеатоз, холестаз жовчних проток, лобулярне та портальне запалення [101,293].

Гостре ураження нирок, що характеризується підвищеним рівнем креатиніну в сироватці крові, протеїнурією та гематурією, зустрічається рідко (~ 5%) серед пацієнтів з легкою та середньою інфекцією SARS-CoV-2. У цій групі аномалії нирок зазвичай субклінічні [187]. Ураження нирок було більш частим у пацієнтів із найважчою формою захворювання, літніх людей або тих, хто має супутні захворювання, такі як гіпертонія або діабет [110,126,130]. Очевидно, що механізм пов'язаний із COVID-19 пошкодження нирок ще належить з'ясувати, тому передбачається, що більше одного фактору сприяє дисфункції нирок.

Наукові дані свідчать про те, що інфекція SARS-CoV-2 пов'язана зі значним ризиком неврологічних та психіатричних ускладнень [207]. За оцінками, приблизно

третина пацієнтів з COVID-19 страждають психоневрологічними порушеннями, а майже 20% пацієнтів потребували візиту до лікаря через неврологічні ускладнення [90,207,234,271,283]. Неврологічні розлади набагато частіше зустрічаються у важкохворих (~ 45%), ніж в інших пацієнтів (~ 30%) і пов'язані із порушеннями функції як ЦНС, так і периферичної нервової системи (ПНС) [98,234]. Передбачається, що випадки ЦНС в першу чергу є результатом самої вірусної інфекції, тоді як випадки ПНС є вторинними для імунологічних процесів, викликаних інфекцією SARS-CoV-2 [4,41].

Виділяють п'ять категорій неврологічних проявів у хворих на COVID-19:

- 1) енцефалопатія з маячнею/психозом та відсутністю аномалій МРТ або спинномозкової рідини (СМР);
- 2) запальні синдроми ЦНС, включаючи енцефаліт і гострий дисемінований енцефаломієліт;
- 3) ішемічні інсульти;
- 4) периферичні неврологічні розлади, включаючи синдром Гієна-Барре і плечову плексопатію;
- 5) різні порушення ЦНС [5,12,216].

Клінічні симптоми порушень функції ЦНС можуть варіюватися від простого головного болю, лихоманки і відчуття стягнення у шиї до більш зловісних ознак, таких як зміна особистості, агресія, когнітивні порушення (дезорієнтація, дефіцит уваги), зниження свідомості (включаючи марення або кому) або судоми [7]. Деякі дослідження розглядають головний біль і запаморочення як найбільш поширені неврологічні симптоми, про які повідомляють пацієнти, які постраждали від COVID-19; вони зазвичай з'являються невдовзі після зараження і мають схожу частоту як у важких, так і у нетяжких хворих [90,98,271].

Серед усіх проявів ЦНС енцефалопатія була названа основною причиною захворюваності та смертності у дорослих та літніх пацієнтів, незалежно від тяжкості респіраторних ускладнень [6,12,173,252,272].

Випадки «туману у голові» були зареєстровані серед пацієнтів, які відчували більш м'які симптоми, які ніколи не були госпіталізовані і, ймовірно, не відчували марення [289]. Серед пацієнтів різних вікових груп також повідомлялося про гострий демієлінізуючий енцефаломієліт, енцефаліт Бікерстаффа, лімбічний енцефаліт, гострі ЦВЗ (ішемічні інсульти, геморагічні інсульти), а також випадки церебральної атаксії, генералізованого міоклонусу і гострого поперечного мієліту, але вони досить рідкісні [14,98,236,271]. Серед неврологічних проявів половина випадків вказували на гостре ЦВЗ, які у тому числі були зареєстровані у молодих пацієнтів [106].

Гострі ішемічні інсульти (ГІ) діагностовано в 1,3-4,7% пацієнтів незалежно від тяжкості COVID-19 [198]. Пацієнти з ГІ з COVID-19, як правило, молодші, ніж ті, хто не має COVID-19, з більш високим рівнем D-димерів, більшою ймовірністю мати криптогенний підтип інсульту та більш високу смертність у стаціонарі [12,106,198]. Глобальний реєстр інсультів COVID-19, у тому числі 174 пацієнти із 16 країн, підтвердив, що пацієнти з ГІ з COVID-19 мали більш високий ризик важкої інвалідності та смерті [203]. Було висунуто гіпотезу, що вірусний нейротропізм, дисфункція ендотелію, запалення, гіпоксемія та коагулопатія можуть бути можливою патофізіологією ЦВЗ у пацієнтів з COVID-19 [90].

Зростаюча кількість даних свідчить про те, що ментальні розлади можуть бути вторинними ускладненнями інфекції SARS-CoV-2 [134,197,229]. Тривога, депресія, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і безсоння досить поширені у тих, хто перехворів COVID-19. Приблизно через місяць після зараження, повідомлялося про частоту депресивних симптомів 31 - 38%, тривоги 22 - 42% і obsесивно-компульсивних симптоми 20% [57,190,201,212].

Прояви ПНС при COVID-19 порівняно менш важкі, ніж у ЦНС, і включають хемосенсорні дисфункції, гостре запалення спинного мозку, гостру запальну демієлінізуючу полірадикулонейропатію (синдром Гійєна Барре та його варіант, синдром Міллера-Фішера), поліневрит, невралгію, міалгію, слабкість, втому, пошкодження скелетних м'язів (міопатія) [112].

Залежно від дослідження, методології та країни, 5-98% інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів демонструють дисфункцію нюху та сприйняття смаку [112]. Розлади запаху і смаку в основному були зареєстровані у безсимптомних людей, або як початкова стадія інфекції SARS-CoV-2 без інших симптомів. Хоча нюхова дисфункція зазвичай може виникати при вірусних захворюваннях після запалення слизової оболонки, унікальність COVID-19 у тому, що аносмія та гіпосмія розвиваються за відсутності носової непрохідності або ринореї [164]. Патогенез нюхових і смакових розладів залишається неясним. Аносмія може частково бути результатом місцевої вірусної травми нюхових нейронів і запалення в нюховому епітелії, і крім того, нюхові порушення можуть бути наслідком впливу на ЦНС вірусу, що транспортується через нюховий нерв, або зміни функції нюхової цибулини внаслідок запалення та гіпоперфузії, спричиненої ураженням судин [41,55,230,234].

У деяких пацієнтів із COVID-19 діагностували синдром Гієна-Барре (СГБ) з неврологічними симптомами, які зазвичай виникають через 7 - 24 дні після респіраторних [5]. Повідомлена тяжкість варіювалася від слабкості всіх чотирьох кінцівок, із втратою чутливості або без неї, до слабкості ніг або парестезій нижніх кінцівок, а також іноді уражався лицевий нерв. У більшості пацієнтів із СГБ РНК SARS-CoV-2 була виявлена при аналізі мазку із носоглотки, але не в зразках СМР. Механізм, що лежить в основі СГБ, пов'язаний з COVID-19, не ясний. Цілком можливо, що прозапальні цитокіни відіграють певну роль, що пояснює полінейропатію; однак це також може бути результатом прямої атаки на нерви вірусом [41,62,234].

«Тривалий COVID» - це широко використовуваний термін для характеристики ознак та симптомів, які зберігаються або розвиваються після гострого COVID-19. Визначення «тривалого COVID» Національним інститутом здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) поділяється на триваючі симптоми COVID-19 і постковідний синдром [13,199,206,273]:

- триваючі симптоми COVID-19: ознаки і симптоми COVID-19 від 4 до 12 тижнів;

- постковідний синдром: ознаки і симптоми, які розвиваються під час або після інфекції, що відповідає COVID-19, тривають більше 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Він зазвичай представлений кластерами симптомів, які часто перекриваються, можуть коливатися, змінюватися з часом і можуть вплинути на будь-яку систему в організмі. Постковідний синдром може розглядатися до 12 тижнів, в той час як можливість альтернативного основного захворювання також оцінюється.

Існує багато теорій щодо причинних механізмів «тривалого COVID» з психоневрологічними симптомами. Однією із них є така, що SARS-CoV-2 потрапляє в клітини людини, зв'язуючись з рецептором АПФ2, які сильно експресується на ділянках соматосенсорної кори, прямої/орбітальної звивини, скроневої частки, гіпоталамуса/таламуса, стовбура мозку і мозочка, що призводить до порушення ГЕБ і, як наслідок органічних змін в клітинах, таких як демієлінізація/нейродегенерація і зниження метаболічної активності внаслідок мітохондріальної дисрегуляції [10,249, 291]. Деякі дослідники припускають, що вірус SARS-CoV-2 тривало знаходиться в нейронах, що призводить до демієлінізації та нейродегенерації та індукує більший ризик відтермінованих наслідків у деяких пацієнтів, які відновлюються після COVID-19 [10,174,265]. Хоча ця гіпотеза демієлінізації все ще не доведена з вагомими доказами, ці зміни були зареєстровані в деяких випадках, таких як гострий дисемінований енцефаломієліт після COVID-19 інфекції [185] або комбінована центральна та периферична демієлінізація після COVID-19 вакцинації [189].

Тривала імунна відповідь через COVID-19 та наслідки «цитокінового шторму» також є можливими механізмами, відповідальними за психоневрологічні симптоми «тривалого COVID» [154,265]. Фактично, дослідження повідомили, що запальні процеси у мозкових кровоносних судинах призводять до руйнування ГЕБ та інфільтрації клітин мозку імунними клітинами з ознаками реактивного астрогліозу у постмортальних тканинах пацієнтів із COVID-19, клітинних моделях та органах мозку [188,279].

Крім того, системне запалення кровоносних судин по всьому тілу може викликати системні симптоми «тривалого COVID», що, в свою чергу, може бути причиною психоневрологічних симптомів, таких як безсоння, депресія та тривога, як вторинна реакція. Примітно, що деякі дослідження показали, що пацієнти з симптомами «тривалого COVID» мали більш високий рівень запалення або підвищений рівень цитокінів у сироватці крові [26,50,250].

Ще однією причиною, яка може бути пов'язана із розвитком «тривалого COVID», є ішемія внаслідок мікросудинної дисфункції або тромбозу, що може призвести до множинних малих інфарктів головного мозку та залишкової неврологічної дисфункції [250,263,265]. Фінське дослідження показало, що статус носія аполіпропротеїну Е4 (APOE4), який пов'язаний з порушенням ГЕБ і є широко відомим фактором ризику хвороби Альцгеймера [194], є незалежним фактором ризику постковідної ментальної втоми через 6 місяців після зараження [162].

Крім того, слід розуміти, що хоча і не є прямою причиною «тривалого COVID», але зміни, пов'язані із пандемією, та стигма через COVID-19 збільшують вразливість до стресу. Це може призвести до загострення або персистування психологічних симптомів, таких як депресія, тривога та безсоння. Дослідження також показують, що у пацієнтів з психогенними судомами (non-epileptic) спостерігалось погіршення клініки через посилення стресу, пов'язаного з пандемією, навіть серед тих, хто не був безпосередньо інфікований [270]. Непрямий вплив пандемії COVID-19 на ментальне здоров'я населення в цілому є істотним, як і вплив на тих, хто має COVID-19 [274].

Отже, розуміння механізмів «тривалого COVID» та випадків, що мають психоневрологічні симптоми, допоможе в дослідженнях та розробках для профілактики та лікування «тривалого COVID».

### *1.2 Нейропсихологічні порушення у пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2*

Глобальні клінічні дослідження когнітивного скринінгу зазвичай використовувалися в гострій фазі, а саме протягом 3 місяців після зараження

[10,81,86,259]. Наприклад, комплексне обстеження пацієнтів з COVID-19, які в основному не були госпіталізовані, середній вік яких становив 60 років, показало нижчі показники MMSE порівняно з контролем за віком, і 53% були значно порушені принаймні в одному когнітивному домені (увага та виконавчі навички, пам'ять або зорово-конструктивні навички), використовуючи більш широке нейропсихологічне тестування через 2-3 місяців після зараження [68]. Це узгоджується з мета-аналізом 24 досліджень, у яких використовувалися когнітивні скринінгові тести, в яких повідомляється, що 52% пацієнтів в цілому продемонстрували гострий дефіцит [86].

Можна стверджувати, що виживання після будь-якого критичного захворювання може призвести до тривалих когнітивних порушень [7,10,209], а отже, бути неспецифічним для інфекції SARS-CoV-2. І щоб вирішити це питання, було проведено дослідження [200], яке виявило, що порівняно з 60 пацієнтами, які не були інфіковані, 85 пацієнтів з COVID мали значно нижчі показники MoCa через 6 місяці після виписки, і більшість пацієнтів із COVID-19 перетнули межу легкої когнітивної недостатності.

Порушення виконавчих навичок у гострій стадії, особливо у пацієнтів старше 60 років з помірними та тяжкими гострими симптомами спостерігалось найчастіше [47,205,223]. Інфіковані пацієнти також послідовно демонстрували порушення в пам'яті за допомогою стандартних інструментів скринінгу, а також конкретних завдань пам'яті, таких як відкладене повторення і пригадування складних малюнків [28,68,81,133,192]. Однак тривалість госпіталізації виявилася не пов'язаною з гострим когнітивним дефіцитом [47,288].

У пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, спостерігається зниження показників уваги, виконавчої функції та дефіцит пам'яті протягом 3 місяців [27,35,38,43,68,87,96,104,105,111,116,302] та потенційно до 2 років, якщо вони мають постійні симптоми [72]. Важливо відзначити, що, незважаючи на те, що когнітивні функції вимірюються незалежно один від одного, когнітивні порушення в декількох областях є більш виразнішими, ніж в інших [68,111,220].

В одному дослідженні на 73 діагностованих пацієнтів ~ 50% показали значні порушення при аналізі уваги [38]. Це узгоджується з тим фактом, що складність концентрації є однією з найбільш зареєстрованих після COVID-19 когнітивних симптомів [85,268]. Однак, цей дефіцит уваги не тільки обмежується людьми з постійними когнітивними симптомами, але також присутній у молодих людей без суб'єктивних скарг [302]. Онлайн-дослідження показало, що у 53 молодих людей, які хворіли на COVID-19 5 місяців тому і не повідомили про когнітивні симптоми, значно погіршився тест на пильність [302].

Показано, що наявність постійних когнітивних симптомів є сильним предиктором об'єктивного когнітивного дефіциту [43,72,116,123]. На основі одного дослідження, до 2 років після зараження, помірний когнітивний дефіцит все ще виявлявся у людей, які переживали постковідний синдром (n = 1768, середній вік = 58), але не у тих, у кого настало повне одужання [72]. Однак ця асоціація була відсутня у трохи молодшій вибірці (n = 319, середній вік = 49) [35].

Крім того, люди без когнітивних симптомів також можуть виявляти легкий дефіцит через кілька місяців після зараження [302]. Фактори ризику когнітивних порушень поділяються на:

- тяжкість гострого COVID-19 є найсильнішим фактором ризику прогресуючого когнітивного зниження протягом 1 року, за яким слідує гіпертонія, ішемічна хвороба серця та хронічне обструктивне захворювання легень, згідно з поздовжнім дослідженням 1458 інфікованих пацієнтів старше 60 років [176]. Як і в гострій стадії, ранній хронічний когнітивний дефіцит показує зв'язок з гострим ступенем тяжкості COVID-19 [104,105,111,123,220,275,302].

- гострі симптоми, а саме дуже інтригуючим є те, особи з дисгевзією та гіпосмією під час гострої стадії мали знижене відновлення функцій пам'яті після інфекції порівняно з особами без цих симптомів [68,105].

- вік також відіграє роль у хронічних когнітивних порушеннях після COVID-19 [43,96]. Однак зв'язок між віком та когнітивним дефіцитом при COVID-19 є далеко не



лінійним, оскільки деякі дані вказують на гіршу продуктивність в осіб середнього віку порівняно з літніми людьми [43,129].

- люди з раніше існуючою деменцією мають більш високу ймовірність виникнення тяжкого перебігу COVID-19 [175,225,284]. Дослідження 61,9 мільйона дорослих, які використовували електронні медичні записи в США, показало, що у пацієнтів з деменцією в два рази підвищений ризик зараження SARS-CoV-2 [284] і в 5,2 рази вищий рівень смертності [175] порівняно з пацієнтами без деменції. Це свідчить про двонаправлений ефект нейродегенеративного захворювання та інфекції SARS-CoV-2 на результати здоров'я [267].

- попередні дані свідчать про те, що конкретний варіант SARS-CoV-2 також може бути важливим фактором ризику. Різні варіанти (дикий тип, альфа, дельта) можуть бути пов'язані з різними кластерами симптомів постковідного синдрому (n = 9804) [60]. Помітно, що «туман у голові» став більш поширеним після зараження дельта-варіантом, ніж альфа-варіантом [60]. Однак докази об'єктивного тестування залишаються обмеженими [72].

Багато досліджень показали, що ризик виникнення психоневрологічних симптомів у COVID-19 вищий, ніж при інших інфекційних захворюваннях [88,248,257,258]. В аналізі дворічних ретроспективних когортних досліджень, включаючи 1 284 437 пацієнтів, ризик когнітивного дефіциту та ментальних розладів залишався вищим через 2 роки порівняно з пацієнтами з іншою респіраторною інфекцією [258]. У когортному дослідженні 507 амбулаторних пацієнтів, протестованих на COVID-19, стійкі симптоми були значно частіші у COVID-позитивних пацієнтів, ніж у COVID-негативних (223 [53%] проти 33 [37%]) [88].

Втома спостерігалася у пацієнтів з тривалим COVID, з поширеністю 24,4% -58% [40,181]. В амбінаправленому когортному дослідженні 2469 пацієнтів, проведеному через 6 місяців після виписки в Китаї, 63% пацієнтів мали втому або м'язовий біль разом з негативним впливом на їх роботу [139]. Під час семимісячного дослідження COVID-19 у Великобританії 45,2% пацієнтів показали скорочення робочого часу

порівняно з цим до захворювання, а 22,3% не працювали через проблеми зі здоров'ям [85].

Порушення сну було одним з найпоширеніших психоневрологічних симптомів у пацієнтів з тривалим COVID, з поширеністю 27,4% [40]. Багатоцентрове дослідження 1142 пацієнтів з COVID-19 через 7 місяців після виписки в Іспанії показало, що у 34,5% з них була погана якість сну [103]. В Україні ретроспективне когортне дослідження 278 пацієнтів, проведене через  $7,6 \pm 1,1$  тижня після COVID-19, показало, що розлади фаз затримки сну були пов'язані з COVID-19, але не розширеними розладами фази сну, нерегулярними розладами фази сну та не 24-годинним розладом циркадного ритму [52].

Депресія та тривога також є серйозними проблемами у пацієнтів з «тривалим COVID» і були визначені на рівні 12,9% та 19,1% відповідно [40]. У поздовжньому спостереженні 239 пацієнтів у Нідерландах не було значного поліпшення депресивних симптомів на 3 - та 6 місяцях спостереження [135]. Багатоцентрове когортне дослідження в Іспанії показало, що частота симптомів тривоги через 12 місяців після госпіталізації була значно вищою у COVID-19 пацієнтів, ніж у відповідних пацієнтів, госпіталізованих з інших причин [146]. Аналогічно, проведене в США для COVID-19 пацієнтів після 1 року госпіталізації, показало відсутність значного поліпшення високої тривожності та депресії між 6 і 12 місяцями, причому поширеність високої тривожності і депресії в 12 місяців становила 7% і 4% відповідно [109].

Психоневрологічні симптоми «тривалого COVID» зазвичай включають втому, когнітивні порушення, розлади сну, депресію, тривогу та ПТСР. Патогенез «тривалого COVID» можна віднести до запалення, ішемічних ефектів, прямої вірусної інвазії та соціальних та екологічних змін. Деякі особливості пацієнта, тяжкість перебігу і ускладнення гострого COVID-19 можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком психоневрологічних симптомів. «Тривалий COVID» може закінчуватися спонтанно або зберігатися, залежно від типів психоневрологічних симптомів. Подальші

дослідження, що уточнюють аспекти «тривалого COVID» для розробки ефективних методів лікування, є обґрунтованими.

### *1.3 Лабораторні маркери SARS-CoV-2: характеристика і їхня прогностична роль віддалених наслідків для ЦНС*

На основі досліджень, проведених у різних країнах світу, клінічна лабораторія гематології відіграє важливу роль, надаючи клінічній команді ряд корисних прогностичних маркерів і може бути важливим партнером у сортуванні та лікуванні пацієнтів.

Деякі лабораторні зміни включають зниження кількості лейкоцитів та лімфоцитів, нейтрофілію, тромбоцитопенію, збільшення СРБ, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та підвищений ПКТ у більшості пацієнтів з інфекцією COVID-19 [19,292]. Зрозуміти показники крові та їх клінічне значення для пацієнтів з COVID-19, щоб отримати розуміння існуючих даних про гематологічні зміни, що відбуваються при інфекції COVID-19, та створити конкретні прогностичні маркери, які можуть бути корисними для стратифікації пацієнтів при ранній діагностиці і, зрештою, допомогти із прогнозом перебігу ЦВП після перенесеної COVID-19 є дуже важливим завданням.

Одне із значущих гематологічних відхилень у пацієнтів, які постраждали від інфекції COVID-19, - є лімфopenія, яка спостерігається до 85% [19,221]. Наявність лімфopenії повідомляється в більшості опублікованих праць і зазвичай вважається дефіцитною імунологічною реакцією на вірусну інфекцію [221].

Зменшення кількості окремих лімфоцитів у пацієнтів з COVID-19 було досліджено у 20 рецензованих дослідженнях, які показали статистично значне зниження CD4<sup>+</sup> Т-клітин, CD8<sup>+</sup> Т-клітин, В-клітин, природних кілерів (natural killer, NK) та загальну кількість лімфоцитарних клітин у пацієнтів з тяжким/критичним захворюванням на COVID-19 порівняно з легким/помірним захворюванням [143].

Відновлення лімфоцитів може бути важливим фактором для відновлення [59]. Низька кількість лімфоцитів може бути використана клініцистами для стратифікації

ризика для прогнозування перебігу COVID-19 і його наслідків.

Нейтрофілія, крім пацієнтів з бактеріальними інфекціями або суперінфекціями, корелює з гіперзапальним станом і «цитокіновим штормом», що є невід'ємною частиною патогенного механізму COVID-19 [19,59]. У міру прогресування COVID-19 кількість циркулюючих нейтрофілів поступово збільшується; таким чином, нейтрофілія була визначена як маркер важкого респіраторного захворювання і поганого результату [59,301].

Нейтрофіли відіграють вирішальну роль як драйвери гіперінфляції, пов'язаної з захворюванням COVID-19 через посилену дегрануляцію та виробництво цитокінів [210]. Враховуючи зв'язок між нейтрофілією та негативним результатом, було запропоновано, що зміна кількості нейтрофілів у периферичній крові або тканинах може бути строго пов'язана з ураженням легень у пацієнтів з COVID-19 [281].

Повідомлялося, що співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (СНЛ) та співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (СТЛ) корисні для діагностики, спостереження та обстеження різних системних запальних процесів [141,153,240,251]. Рівні СНЛ та СТЛ корелюють із тяжкістю захворювання COVID-19. СНЛ і СТЛ вважаються незалежними факторами, пов'язаними з прогресуванням COVID-19; однак механізми, що стоять за цим, не зрозумілі [295]. Збільшення СНЛ означає прогресуюче збільшення нейтрофілів і/або зниження лімфоцитів. Збільшення нейтрофілів часто передбачає бактеріальну інфекцію, в той час як зниження лімфоцитів означає скомпрометовану імунну систему [69]. Припускається, що необхідно звертати увагу на хворих на COVID-19 з підвищеним СНЛ [299].

У пацієнтів з COVID-19 виявлено, що підвищений феритин та СТЛ є незалежними предикторами тяжкості захворювання [44]. СНЛ та СТЛ можуть бути легко розраховані за допомогою диференціального підрахунку та є економічно ефективними. А моніторинг предикторів тяжкості може допомогти клініцистам виявляти і спостерігати за пацієнтами з більш високим ризиком прогресування.

Повідомляється, що частота тромбоцитопенії при COVID-19 є низькою, і була

відзначена в 36,2% в загальних випадках, і 57,7% у пацієнтів з важкими перебігом [115]. Подібно до тромбоцитопенії, тромбоцитоз розпізнавався у помірно тяжких випадках [19,297]. Що стосується механізму тромбоцитопенії, то безпосереднє зараження гемопоетичних клітин або ініціювання аутоімунної відповіді проти клітин крові, як передбачається при інших інфекціях, не було підтверджено при SARS-CoV-2 інфекції, тому було висунуто припущення, що наявність безперервної споживчої коагулопатії в результаті постійного запалення може сприяти тромбоцитопенії. [222,297].

Моноцити, інфіковані SARS-CoV-2, можуть виробляти велику кількість медіаторів запалення, які підтримують COVID-19-асоційований «цитокіновий шторм» [147]. Крім того, встановлено, що моноцити пацієнтів із COVID-19 здатні виділяти гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор, що відповідає за запальні «цитокінові шторми», що відбуваються при інфекції COVID-19 [141,304]. SARS-CoV-2 інфекція моноцитів, які діють як антиген-презентуючі клітини, безпосередньо погіршує антивірусні адаптивні імунні реакції.

Роль еозинофілів у захворюванні на COVID-19 невідома. Крім того, еозинофіли периферичної крові пацієнтів повернулися до нормальних значень перед одужанням, що свідчить про передбачувану роль еозинофілів у прогнозуванні результату пацієнта [256].

В одному дослідженні було показано, що базофіли виснажуються під час гострого та важкого перебігу COVID-19, таким чином припускаючи, що ступінь виснаження базофілів може впливати на ефективність відповідей IgG на SARS-CoV-2 [232]. Нижчі показники базофілів були виявлені в групі COVID-19 порівняно зі здоровим контролем [155]. Відомо, що і базофіли, і еозинофіли можуть виробляти IL-4, який є важливим цитокіном для стимуляції проліферації активованих В і Т-клітин, тому зменшення кількості базофілів та еозинофілів у хворих на COVID-19 може ще більше пояснити зменшення кількості лімфоцитів [182].

Крім того, дослідження свідчать про збільшення кількості еритроцитів у

пацієнтів з COVID-19, що свідчить про існування основної мієлодисплазії еритроїдів, оскільки показник еритроцитів вищий, коли виробляються незрілі клітини [108]. Було встановлено, що SARS-CoV-2 взаємодіє через АПФ2, CD147, CD26 та інші рецептори, розташовані на еритроцитах та/або попередниках клітин крові, викликаючи таким чином вірусний ендцитоз, викликаючи гемоліз і утворюючи комплекс з вивільненим гемом, виробляючи дисфункціональний гемоглобін [286].

У пацієнтів з COVID-19 спостерігається зниження концентрації гемоглобіну у 19-38% госпіталізованих пацієнтів [144,282]. Анемічні пацієнти мали значно вищий рівень СРБ, ІЛ-6 та ПКТ, що провокувало зміни гомеостазу, викликані запаленням, і були важливими клінічними предикторами стратифікації ризику SARS-CoV-2-інфікованих пацієнтів [71]. Концентрація гемоглобіну була виявлена нижче в осіб старшого віку, пацієнтів з цукровим діабетом, гіпертонією та системними супутніми захворюваннями [71,144,282].

Значення феритину у більшості пацієнтів з COVID-19, в основному у чоловіків, людей похилого віку та осіб з гіпертонією значно перевищувала норму [255]. На основі даних 54 спостережних досліджень, у тому числі 24 262 пацієнтів з COVID-19, сумарна середня концентрація феритину становила 777,33 нг/мл, крім того, середня різниця у феритині сироватки крові була вищою у пацієнтів із важчим перебігом COVID-19 порівняно з помірними випадкам [51,169,255,303]. Як анемія, так і гіперферитинемія, незалежно від основної патології, пов'язані з підвищеною смертністю [51]. Підвищений феритин може свідчити про сильну запальну реакцію при COVID-19 і пов'язаний з вірусним проникненням в організм людини та його впливом на метаболізм заліза [255,303].

Високий рівень феритину в сироватці крові у пацієнтів з «тривалим COVID» може відображати запальні властивості моноцитів, адже активація моноцитів та мікроглії та підвищення рівня хемокінів спостерігається у мозкових оболонках та хоріоїдальному сплетінні пацієнтів, хворих на COVID-19 [264,297]. Вважається, що нейрозапалення, включаючи моноцити та мікроглію, також пов'язане з «туманом у

голові». У цьому контексті не дивно, що рівень феритину в сироватці крові може бути потенційним маркером нейрозапалення та «туману у голові».

Багато досліджень були присвячені гемостатичним показникам у пацієнтів із SARS-CoV-2. В одній роботі описані 94 інфікованих пацієнти, у яких протромбінний час (ПЧ) виявився нижчим порівняно зі здоровим контролем (81% проти 97%;  $p < 0.001$ ) [124]. Відмінності між основною групою і контролю були більш помітними при дослідженні Д-димеру та фібриногену (10,36 до 0,26 нг/л;  $p < 0.001$  і 33,83 до 1,55 мг/л;  $p < 0.001$  відповідно) [124].

Міжнародне товариство з тромбозу та гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) випустило рекомендації щодо допомоги із коагулопатією у пацієнтів із COVID-19 та рекомендувало проводити тестування та моніторинг гемостатичних маркерів у всіх випадках [260].

На підставі аналізу наукових публікацій, що присвячені вірусу SARS-CoV-2, його механізму дії, перебігу, викликаних змін, зокрема нервової системи, а також віддаленим наслідкам його впливу на ЦВП, дійшли наступних висновків:

1. Проблема, яку було обрано для дисертаційного дослідження є актуальною, оскільки, розуміння механізму дії вірусу SARS-CoV-2 (прямого й опосередкованого) на нервову систему і його наслідків в контексті ЦВП, незважаючи на значене поширення ЦВП, не привернула належної уваги вчених.

2. Предметом переважної більшості відомих досліджень були:

а) вивчення механізму дії вірусу SARS-CoV-2 на ЦНС і ПНС, як причину розвитку гострої неврологічної патології;

б) нейропсихологічні параметри пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, на період захворювання з послідовним аналізом даних через певні часові проміжки без акценту на супутню патологію пацієнтів;

в) лабораторні марки у гострій фазі SARS-CoV-2, як предиктори системного запалення, які є прогностичними ознаками виходу із хвороби незалежно від наявної супутньої патології.

3. На сучасному етапі розвитку медичної науки існують об'єктивні передумови для створення методологічних засад щодо обстеження пацієнтів із наявною ЦВП після інфікування SARS-CoV-2. До таких належать:

- а) чітке визначення і класифікація ЦВП, а також коронавірусної хвороби;
- б) наявність ефективних нейропсихологічних шкал, які призначені для скринінгу та визначення когнітивних і ментальних порушень;
- в) доступність лабораторної діагностики, яка дає можливість отримати об'єктивні відомості про стан організму із прицільним аналізом окремих функцій.

#### **ПУБЛІКАЦІЇ ДО РОЗДІЛУ 1:**

Марштупа В. В., Насонова Т. І. Взаємозв'язок між COVID-19 і цереброваскулярною патологією (огляд літератури). Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. - 2021. - Т.9, N 1/2. - С.95-96.



## РОЗДІЛ 2.

### ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу

Для дослідження клініко-неврологічних, нейропсихологічних, і лабораторних показників у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, залежно від наявної патології в анамнезі, із загальної сукупності обстежених (71 особа) основної групи, сформовано 3 підгрупи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1- — Розподіл досліджуваних за підгрупами та демографічними ознаками

Характеристика груп	ХІМ + ГХ із ЧК (n= 21)		ХІМ + ТІА (n= 20)		НПІ із МНД (n = 30)	
	Ч	Ж	Ч	ж	Ч	ж
<b>Вік (M±SD)</b>	57,5±5,6		59,0±6,1		59,7±5,7	
<b>Гендерна належність</b>						
<b>n</b>	8	13	9	11	18	12
<b>%</b>	38,1%	61,9%	45,0%	55,0%	60,0%	40,0%
<b>Рівень освіти (n/%)</b>	<b>Вища</b>		<b>Середня спеціальна</b>		<b>Середня</b>	
<b>ГХ із ЧК</b>	14 (66,7%)		6 (28,6%)		1 (4,7%)	
<b>ТІА</b>	13 (65,0%)		7 (35,0%)		0	
<b>П із МНД</b>	18 (60,0%)		10 (33,3%)		2 (6,6%)	

До контрольних груп після комплексного обстеження, ретельного збору анамнезу віднесено: контрольна група із наявністю ЦВП без SARS-CoV-2 в анамнезі (n = 40), SARS-CoV-2 без ЦВП в анамнезі (n = 39) і здорові добровольці без ЦВП і

SARS-CoV-2 (n = 30). Результати їх досліджень покладено в основу вивчення клініко-неврологічних, нейропсихологічних, лабораторних показників, становлення кореляційних зв'язків і порівняння з отриманими даними основної групи (див. Розділи 3,4).

Спостереження основної групи досліджуваних: ХІМ + ГХ із ЧК (n = 21), ХІМ + ТІА в анамнезі (n = 20) й НПШ із МНД (n = 30) відповідали наступним критеріям:

- вік пацієнтів: відповідний діагноз ЦВП встановлено вперше у період від 46 до 65 років;
- встановлений діагноз ХІМ на фоні ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2-3 на рік)), ХІМ із ТІА в анамнезі, НПШ із МНД (парез у кінцівках до 4 балів) у віковий період від 46 до 65 років, тривалість хвороби - до 3 років;
- підтвержене перенесення SARS-CoV-2;
- підписана форма інформованої згоди пацієнта для участі у клінічному дослідженні.

Критерії невключення у дослідження визначені як такі:

- вік пацієнтів: менше 46 та більше за 65 років;
- встановлений діагноз гіпертонічної хвороби (3 ступінь, III стадія, неускладнені гіпертонічні кризи); наслідки перенесеного ішемічного інсульту із грубим неврологічним дефіцитом; тривалість хвороби понад 3 роки;
- наявність у пацієнтів тяжкої соматичної патології, психічних розладів, онкопатології, перебіг яких безпосередньо чи опосередковано впливає на нейропсихологічні, психометричні чи лабораторні показники, які передбачені даним дослідженням;
- будь-яке захворювання у гострому періоді, в тому числі інфекційні (крім SARS-CoV-2);
- інші захворювання нервової системи, крім описаних у критеріях включення.

Розподіл спостережень за груповою приналежністю та демографічними

ознаками, який викладено в таблиці 2.1, свідчить про можливість адекватного порівняння результатів досліджень.

Діагноз ХІМ + ГХ із ЧК, ХІМ + ТІА в анамнезі, НПШ із МНД був встановлений на основі ретроспективного аналізу медичної картки амбулаторного хворого. SARS-CoV-2 встановлений при госпіталізації у неврологічне відділення Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №9» на основі ПЛР на виявлення РНК вірусу COVID-19.

Когорта пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК представлена пацієнтами із регулярним прийомом гіпотензивних препаратів, артеріальний тиск яких коливався у межах від  $133,5 \pm 10,5$  (систоличний артеріальний тиск, САТ) і  $82,3 \pm 6,4$  мм рт. ст. (діастолічний артеріальний тиск, ДАТ) до  $168,2 \pm 11,1$  (САТ) і  $100,8 \pm 9,1$  мм рт. ст. (ДАТ)). Ретроспективним аналізом медичної картки амбулаторного хворого було встановлено, що протягом року перебіг ГХ супроводжувався ускладненим гіпертонічним кризом (2-3 рази на рік) з розвитком гострої гіпертонічної енцефалопатії, що вимагало госпіталізації з проведенням екстреної терапії.

Когорту досліджуваних із ХІМ + ТІА в анамнезі складали пацієнти, згідно медичної документації яких, перенесли ТІА, що вимагала госпіталізації з метою дообстеження, із встановленням відсутності змін речовини головного мозку і розрешенням симптоматики протягом 24 годин.

Пацієнти із перенесеним НПШ із МНД представлені хворими із парезом у кінцівці/-ках до 4 балів при збереженні повного самообслуговування.

Результати клініко-неврологічного обстеження пацієнтів містить таблиця 2.2.

Таблиця 2.2. – Результати клініко-неврологічного обстеження хворих

Групи	ГХ із ЧК (n = 21)		ТІА (n = 20)		П із МНД (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Число спостережень</b>						

<b>Суб'єктивні ознаки</b>						
<b>Головний біль та/або відчуття важкості в голові</b>	20	95,2	15	75,0	25	83,3
<b>Головокружіння</b>	10	47,6	5	25,0	20	66,6
<b>Загальна слабкість</b>	21	100,0	20	100,0	30	100,0
<b>Зниження / втрата нюху</b>	19	90,4	15	75,0	19	63,3
<b>Зниження / втрата смаку</b>	14	66,6	9	45,0	13	43,3
<b>Емоційна лабільність</b>	11	52,3	10	50,0	19	63,3
<b>Міалгія</b>	5	23,8	7	35,0	11	36,6
<b>Підвищена втомлюваність</b>	5	23,8	9	45,0	11	36,6
<b>Об'єктивні ознаки</b>						
<b>Астенічний синдром</b>	5	23,8	2	10,0	26	86,6
<b>Вестибулярна атаксія</b>	10	47,6	5	25,0	20	66,6
<b>Гіпо- / агевзія</b>	14	66,6	9	45,0	14	46,6
<b>Гіпо- / аносія</b>	19	90,4	15	75,0	13	43,3
<b>Симптоми орального автоматизму</b>	0	0,0	0	0,0	28	93,3
<b>Пірамідна недостатність</b>	0	0,0	0	0,0	30	100,0
<b>Чутливі порушення</b>	0	0,0	0	0,0	25	83,3

Наведені дані в таблиці 2.2 дані свідчать про цілком закономірне відповідно до патології як суб'єктивних так і об'єктивних проявів ЦВП.

У групі пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК превалювали скарги на загальну слабкість (100,0 %), головний біль та/або відчуття важкості у голові (95,2%), зниження/втрату нюху чи смаку (90,4% і 66,6% відповідно).

Відповідно у когорті пацієнтів із ХІМ + ТІА в анамнезі на загальну слабкість скаржилися 100,0%, головний біль та/або відчуття важкості у голові - 75,0%, зниження/втрату нюху – 75,0%.

У групі пацієнтів із НППІ із МНД превалювали скарги на загальну слабкість (100,0%), головний біль та/або відчуття важкості у голові (83,3%), головокружіння – 66,6%, зниження/втрату нюху (63,3%) та емоційну лабільність (63,3%).

За результатами неврологічного обстеження у досліджуваних виявлено вестибулярну атаксію (ХІМ + ГХ із ЧК – 47,6%; ХІМ + ТІА – 25,0%; НППІ із МНД – 66,6% спостережень), гіпо-/агевзію (ХІМ + ГХ із ЧК – 66,0%; ХІМ + ТІА – 45,0%; НППІ із МНД – 46,6% спостережень), гіпо-/аносмію (ХІМ + ГХ із ЧК – 94,4%; ХІМ + ТІА – 75,0%; НППІ із МНД – 43,3% спостережень), симптоми орального автоматизму (ХІМ + ГХ із ЧК – 0,0%; ХІМ + ТІА – 0,0%; НППІ із МНД – 93,3% спостережень), пірамідну недостатність (ХІМ + ГХ із ЧК – 0,0%; ХІМ + ТІА – 0,0%; НППІ із МНД – 100,0% спостережень), чутливі порушення (ХІМ + ГХ із ЧК – 0,0%; ХІМ + ТІА – 0,0%; НППІ із МНД – 83,3% спостережень). Формування астеничного синдрому констатовано у 86,6% досліджуваних основної групи пацієнтів з НППІ із МНД.

Для вирішення завдань щодо впливу інфекції SARS-CoV-2 на перебіг ЦВП додатково створено відповідні контрольні групи (ЦВП без SARS-CoV-2: n = 40 (ХІМ + ГХ із ЧК: n = 13, ХІМ + ТІА: n = 13, НППІ із МНД: n = 14), SARS-CoV-2 без ЦВП: n = 39 та без SARS-CoV-2 без ЦВП: n = 30). Детальну характеристику зазначених спостережень викладено в розділах 3,4.

## 2.2 Методи дослідження

Всі пацієнти та досліджувані контрольні групи піддані ретельному клініко-неврологічному (анамнез, фізикальне обстеження, клініко-неврологічний огляд), лабораторному (загальний аналіз крові (лейкоцити, тромбоцити, лімфоцити, паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли, ШОЕ), коагулограма (фібриноген, ПТІ), СРБ, Д-димер, ПКТ, альбумін, феритин, ЛДГ) і нейропсихологічному обстеженню.

Детальну характеристику лабораторних і нейропсихологічних методів дослідження викладено у наступних підрозділах.

### 2.2.1 Нейропсихологічне обстеження

На підставі аналізу відомих способів оцінки когнітивного статусу людини [31,217] обрано ряд тестів, що відповідають меті та завданням даного наукового дослідження:

а) MMSE - це опитувальник для первинної оцінки когнітивних функцій і скринінгу на наявність порушень. Шкала включає ряд питань, спрямованих на виявлення порушень пам'яті, уваги, сприйняття, орієнтації в часі та просторі, навичок письма та обчислення. Найвищий бал – 30 (норма: 28 - 30), при цьому 24 - 27 балів відповідають помірним когнітивним порушенням (ПКП). Чим нижчий бал, тим тяжчий ступінь деменції (20 – 23 бали відповідають легкій, 11 – 19 балів – помірній і 10 балів - тяжкій). Результати, отримані за допомогою MMSE, не вважаються достатньо чутливими для ранньої діагностики когнітивних розладів, але визнані достатніми для характеристики статусу деменції [21]. Дана шкала використовувалась у дослідженні з метою скринінгу грубих порушень когнітивних функцій і виключення такої когорти у подальшому із дослідження.

б) MoCa – шкала, що розроблена для швидкого скринінгу м'яких (легкі та помірні) когнітивних порушень [150]. За її допомогою оцінюють зорово-конструктивні/виконавчі навички, увагу, здатність до концентрації, пам'ять, мовлення, концептуальне мислення, рахунок, орієнтацію. Обстеження пацієнта триває близько 10 - 15 хвилин. Максимальна кількість балів – 30; нормою вважається те, що 26 балів і вище. Наступні діапазони використовуються для ступеня тяжкості: 18 - 25 - легкі когнітивні порушення, 10 - 17 - помірні когнітивні порушення і менше 10 - важкі когнітивні порушення. Якщо тривалість формальної освіти досліджуваного менша 12 років, - при підрахунку результату додавався 1 бал.

У даному дослідженні застосовано опитувальник MoCa у перегляді P. Julayanont, M. Brousseau, H. Chertkow et al., [150] та N. Carson, L. Leach, K.J. Murphy [63]. Обчислювали сумарний бал  $\Sigma$ MoCa та бальні оцінки в когнітивних доменах: орієнтації (orientation - OIS), уваги (attention - AIS), мови (language - LIS), зорово-

конструктивної функції (visuospatial function - VIS), пам'яті (memory - MIS) та виконавчої функції (executive function - EIS):

- Оцінку  $\sum$ MIS здійснювали шляхом додавання кількості слів, що запам'ятовуються під час вільного відкладеного відтворення (від 0 до 5 балів).

- Сума  $\sum$ EIS була результатом додавання балів модифікованого тесту копіювання геометричних фігур, малювання годинника, називання цифр по зростанню й у зворотному порядку, натискання букви А, віднімання серійного 7, вільного володіння літерами та абстракції (від 0 до 13 балів).

- Сумарний візуально-просторовий індекс ( $\sum$ VIS) визначали додаванням оцінок копіювання куба, малювання годинника та називання (0 – 7 балів).

- Оцінка індексу мовлення ( $\sum$ LIS) – сума балів від називання, повторення речень і вільного володіння літерами (від 0 до 6).

- $\sum$ AIS отримували через додавання балів наданих за називання цифр по зростанню й у зворотному порядку, натискання букви А, віднімання серійного 7, повторення речення та негайного відтворення слів (від 0 до 18).

- $\sum$ OIS була розрахована як сума балів для розділу орієнтації MoCa з оцінкою від 0 до 6.

в) FAB - (Frontal Assessment Battery, укр. - батарея лобової дисфункції) застосована як така, що здатна оцінити виконавчі функції при порушеннях кортикально-субкортикальних зв'язків у хворих на ЦВП [63]. Шкала складається з 6 блоків – абстрактне мислення (концептуалізація), фонетична швидкість мови, динамічний праксис, проста реакція вибору, ускладнена реакція вибору, дослідження хапального рефлексу. Кожний блок оцінюється у балах від 0 до 3, максимальна сума - 18 балів.  $\sum$ FAB від 16 до 18 вважали нормою, від 12 до 15 – помірними когнітивними порушеннями, менше 11 балів – деменцією [31,121].

г) BAI (Beck's Anxiety Inventory, укр. - шкала тривоги Бека) – це клінічна тестова методика, яка призначена для скринінгу тривоги та оцінки ступеня її виразності. Вона складається з 21 твердження та розроблена аналогічно з методикою шкали депресії

Бека (Beck's Depression Inventory, BDI). Кожне з тверджень включає в себе один симптом або скаргу тривоги, та має оцінки: від 0 - зовсім не турбує до 3 – дуже турбує. Дана шкала тривоги Бека є простим для проходження та зручним для оцінки тривоги тестом. Інтерпретація тесту не складна, робиться підрахунок балів за всіма питаннями, та має наступні оцінки: 0 – 5 балів – норма, 6 – 8 балів – легкий рівень тривоги, 9 – 18 балів – середня виразність тривоги, від 19 балів – високий рівень тривоги [18].

г) HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression, укр. - шкала депресії Гамільтона) використовується як стандарт у клінічних випробуваннях для кількісної оцінки стану пацієнтів з депресивними розладами. Шкала депресії Гамільтона, що складається з 21 пункту, заповнюється при проведенні клінічного інтерв'ю (що займає приблизно 20-25 хвилин). Сумарний бал визначається за першими 17 пунктами (9 з яких оцінюються за балами від 0 до 4, а 8 — від 0 до 2). Чотири останні пункти шкали Гамільтона (з 18-го по 21-й) використовуються для оцінки додаткових симптомів депресії та визначення підтипів депресивного розладу. Бали за даними 4 пунктами не використовувалися при визначенні ступеня вираженості депресії, і ці бали не враховувалися при підрахунку сумарного балу шкали. Інтерпретація тесту наступна: 0 - 7 — норма, 8 - 13 — легкий депресивний розлад, 14 - 18 — депресивний розлад середнього ступеня тяжкості, 19 - 22 — депресивний розлад важкого ступеня, більше 23 — депресивний розлад вкрай важкого ступеня [16].

д) FAS (Fatigue Assessment Scale, укр. - шкала оцінки рівня втоми) - це шкала, яка оцінює симптоми хронічної втоми, що вимірює як фізичні, так і психічні симптоми. Шкала складається із 10 тверджень, заповнюється при проведенні клінічного інтерв'ю (що займає приблизно 7 - 12 хвилин). Кожне з тверджень включає в себе один симптом або скаргу втоми, та має оцінки: ніколи, інколи, регулярно, часто, завжди. П'ять тверджень відображають фізичну втому та 5 - (питання 3 і 6 – 9) психічну. Відповідь на кожне питання повинна бути подана, навіть якщо на цей момент у людини немає жодних скарг. Оцінки на запитання 4 і 10 слід перекодувати (1 = 5, 2 = 4, 3 = 3, 4 = 2, 5 = 1). Загальну оцінку FAS розраховують шляхом



підсумовування балів за всіма питаннями (перекодований бал для запитань 4 та 10). Загальна оцінка становить від 10 до 50. Загальний показник FAS < 22 свідчить про відсутність втоми, показник  $\geq 22$  – про наявність втоми. Показник FAS  $\geq 35$  свідчить про виражену стомлюваність [17].

### 2.2.2 Лабораторні дослідження

Для всіх пацієнтів було визначено показники загального аналізу крові, коагулограми (фібриноген, ПТІ), Д-димеру, СРБ, альбуміну, феритину, ЛДГ, ПКТ.

#### 2.2.2.1 Загальний аналіз крові

а) гемоглобін - це білок крові, який переносить кисень з легень до інших органів та тканин людини. Нормальний рівень гемоглобіну для жінок становить 120 – 140 г/л для чоловіків – 130 – 160 г/л (згідно з формою 225/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

б) лейкоцити - це клітини, які відповідають за захист організму від патогенів або чужорідних тіл. Збільшення циркулюючих білих кров'яних клітин, лейкоцитоз, або їх зниження, лейкопенія, зазвичай вказує на наявність запальних або інфекційних процесів. Нормальний рівень лейкоцитів становить 4,0 – 9,0 г/л (згідно формою 225/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

в) лімфоцити - клітини імунної системи, які є різновидом лейкоцитів і відповідають за набутий імунітет. При аналізі лімфоцитів спостерігається, як підвищення, лімфоцитоз, так і зниження їх кількості, лімфопенія, у крові при різноманітній інфекційній патології. Нормальний рівень лімфоцитів - 19 – 37 % (згідно формою 225/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

г) паличкоядерні нейтрофіли - один з видів лейкоцитів із гранулами всередині цитоплазми і з великим ядром у вигляді букви С чи S , що беруть участь у захисних реакціях організму людини при бактеріальних чи інфекційних хворобах [97]. Нормальний рівень паличкоядерних нейтрофілів - 1 – 6 % (згідно формою 225/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

г) сегментоядерні нейтрофіли – ще один вид лейкоцитів із гранулами всередині цитоплазми і з ядром, що має 2 - 3 сегменти, іноді більше, розділених тонкими перетяжками, що беруть участь у захисних реакціях організму людини при бактеріальних чи інфекційних хворобах [97]. Нормальний рівень сегментоядерних нейтрофілів - 42 – 72 % (згідно формою 225/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

д) тромбоцити - кров'яні пластинки, без'ядерні фрагменти клітин, основна функція яких, – участь у згортанні крові – захисній реакції організму на пошкодження і запобігання втраті крові. Тромбоцитоз (підвищення рівня тромбоцитів) може бути первинним і вторинним, тромбопенія (зниження їх кількості) - вродженою і набутою і спостерігатися при різноманітних патологіях. Нормальний рівень тромбоцитів 180 – 320 г/л (згідно формою 225/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

е) ШОЕ - лабораторний показник крові, що відображає співвідношення фракцій білків плазми; зміна ШОЕ може служити непрямою ознакою поточного запального або іншого патологічного процесу. Величина ШОЕ залежить від білкового складу плазми і в'язкості крові. Прискорення осідання еритроцитів при гострих станах пов'язано зі зменшенням електричного заряду клітин у зв'язку з адсорбцією на їх поверхні гострофазних білків, а при хронічній інфекції - за рахунок збільшення рівнів фібриногену й імуноглобулінів [156]. Нормальний рівень ШОЕ у чоловіків - 1 - 10 мм/год, у жінок – 2 – 15 мм/год (згідно формою 225/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

є) співвідношення нейтрофілів / лімфоцитів - відображає відношення кількості загальних нейтрофілів до кількості лімфоцитів. Цей показник відображає силу стресу чи / або системного запалення у хворих із тяжким перебігом захворювання. Встановлено, що зростання кількості нейтрофілів на фоні зниження пулу лімфоцитів є ознакою інфекції, сепсису. Нормальне співвідношення нейтрофілів / лімфоцитів для чоловіків - 0.43 - 2.75 і для жінок - 0.37 - 2.87 (Lishan Wu, Shan Zou, Cantian Wang, Xuegui Tan & Min Yu) [170].

ж) співвідношення тромбоцитів / лімфоцитів – відображає відношення абсолютної кількості тромбоцитів до лімфоцитів. Деякі дані вказують, що підвищений рівень СТЛ може бути використаний як прогностичний показник тяжкості у пацієнтів з COVID-19 [83]. Нормальне співвідношення тромбоцитів / лімфоцитів – для чоловіків - 36.63 - 149.13 і для жінок - 43.36 - 172.68 (Lishan Wu, Shan Zou, Cantian Wang, Xuerui Tan & Min Yu) [170].

#### 2.2.2.2 Коагулограма

а) фібриноген – білок, який становить основу кров'яного згустку при згортанні крові. Підвищується в крові при запальних процесах і відображає ризик розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок підвищення згортання крові; знижується – при схильності до кровотеч, у тому числі і при вроджених дефектах, порушенні функції печінки та інше [148]. Нормальний рівень фібриногену - 2,0 – 4,0 г/л (згідно з формою 237/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

б) ПТІ - відношення часу згортання нормальної плазми до часу згортання плазми пацієнта, виражене у %. Зростання показника спостерігається при підвищенні згортання і схильності до тромбоутворення, а зменшення - при схильності до кровотеч. Нормальний рівень ПТІ - 85 - 110 % (згідно з формою 237/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

2.2.2.3 Д-димер – це маленький фрагмент білка фібрину (основного компонента крові), який утворюється під час згортання крові для забезпечення нормального функціонування організму. Однак у деяких випадках, коли згортання крові посилене або дисфункційне, рівень Д-димеру в крові може зростати. Це може відбуватися при важких станах, таких як тромбоз великих вен, легенева емболія, підозра на розвиток дисемінованого внутрішньосудинного згортання, запальні процеси та інші стани [99]. Нормальний рівень Д-димеру - 0 - 0,5 мкг/мл (згідно з формою 237/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

2.2.2.4 СРБ – є високочутливим та високоспецифічним індикатором запального процесу, пошкодження клітин та некрозу. Будучи основним білком гострої фази

запалення, СРБ підвищується протягом 6 - 10 годин після початку захворювання, травми, хірургічного втручання. СРБ швидко реагує на посилення тяжкості процесу чи поліпшення стану. Аналіз застосовують для оцінки активності запального процесу, спостереження за його динамікою, диференціальної діагностики бактеріальних та вірусних інфекцій, вибору адекватного лікування та контролю за його ефективністю [33]. Нормальний рівень СРБ - 0 – 5 мг/л (згідно формою 243/о, затвердженою МОЗ України від 06.2001).

2.2.2.5 Альбумін — найрясніший білок в людській плазмі, що становить близько 60% всіх білків плазми. Альбумін забезпечує онкотичний тиск крові, утримуючи плазму в судинному руслі. Гіпоальбумінемія (зниження показника у крові) може бути пов'язана зі зменшенням його утворення в печінці, збільшенням втрати через шлунково-кишковий тракт або нирки, збільшенням споживання в організмі або неправильним розподілом між середовищами організму. У пацієнтів часто спостерігається гіпоальбумінемія внаслідок іншого захворювання, такого як сепсис, цироз печінки, нефротичний синдром або ентеропатія із втратою білка [46]. Гіперальбумінемія - як правило діагностичного значення не має за винятком випадків зневоднення. Нормальний рівень альбуміну - 35 – 50 г/л (згідно з формою 228/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

2.2.2.6 Феритин — найбільш поширена форма депонування заліза в організмі, де кожна молекула феритину містить від 1000 до 3000 атомів заліза. Найбільша кількість феритину визначається в макрофагах печінки, селезінки, кісткового мозку, еритроцитах і в сироватці крові. При нормальному балансі заліза в організмі встановлюється своєрідна рівновага, між вмістом феритину в плазмі і депо. Підвищений рівень феритину може свідчити про гемохроматоз, тривале запалення в організмі, хвороби печінки, ревматоїдний артрит, гіпертиреозидизм, лімфогранулематоз. Знижений рівень феритину спостерігається при дефіциті заліза (запальні захворювання кишечника, гіпотиреоз, депресія та тривожність, целіакія, хвороба Паркінсона, синдром неспокійних ніг) та часто спостерігається у вагітних

жінок. У пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2, визначення феритину є стратегічно важливим для трактування тяжкості перебігу. Нормальний рівень феритину – 30 – 400 нг/мл для чоловіків, 13 – 150 нг/мл для жінок (згідно з формою 228/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

2.2.2.7 ЛДГ — фермент, що виробляється клітинами людського організму і бере участь у гліколізі (розщеплення глюкози для отримання енергії). ЛДГ міститься у більшості тканин організму, але найбільш активний у нирках, печінці, еритроцитах і м'язовій тканині. ЛДГ постійно присутній у крові людини через безперервний процес руйнування еритроцитів, що пройшли свій життєвий цикл. Його рівень починає зростати при пошкодженні органів і тканин, а знижуватися при реакції на цитостатичну хіміотерапію [208]. У пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2, визначення ЛДГ є стратегічно важливим для трактування тяжкості перебігу. Нормальний рівень ЛДГ - 200 – 400 ОД/л (згідно з формою 228/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

2.2.2.8 ПКт – це поліпептид і неактивний попередник гормону кальцитоніну, який виробляється при запаленні. Прокальцитонін є маркером діагностики сепсису, оцінки системної запальної реакції і ступеню ризику розвитку септичного шоку у тяжкохворих пацієнтів (спільно з іншими клініко-фізикальними даними) [39]. Нормальне значення ПКт -  $\leq 0,1$  нг/мл.

2.2.2.9 РНК до SARS-CoV-2 виявляли за допомогою ПЛР, що дозволяє якісно визначити наявність РНК вірусу SARS-CoV-2 у біологічних зразках, таких як слина, носова рідина чи мазки з носа та горла.

### 2.3. Методи статистичної обробки даних

Для статистичної обробки отриманих даних використовувалось програмне забезпечення Microsoft® Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22.0.

Представлення даних подано у вигляді середнього значення та середнього квадратичного відхилення ( $M \pm SD$ ), а також розраховано медіанне значення ( $Me$ ) та

міжквартильний інтервал (QI – QIII).

Використання статистичних критеріїв базувалось на перевірці нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Для даних, розподілених нормально ( $p \geq 0,05$ ) використано параметричні критерії (t-критерій Стьюдента), для даних у яких розподіл відхилявся від нормального використано непараметричні критерії (U-Манна-Уїтні, Н-Краскела Уоллеса).

Для виявлення взаємозв'язку між показниками використано кореляційний аналіз. Оскільки дані мають різний розподіл, використано розрахунок коефіцієнта рангової кореляції за Спірменом ( $r_s$ ). Коефіцієнт кореляції вважався достовірним при  $p \leq 0,05$ . Значення коефіцієнта оцінювались виходячи із градації:  $r_s = 0$  – зв'язок відсутній;  $r_s = 0,1 - 0,4$  слабкий;  $0,5 - 0,69$  – достатній;  $0,7 - 0,9$  - високий.

Дослідження схвалено комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика (витяг з протоколу засідання № 15 від 21 грудня 2020 р.) та проведено згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

### РОЗДІЛ 3.

## ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНОГО І ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ЩО ПЕРЕНОСЯТЬ SARS-CoV-2

З метою з'ясування закономірностей змін когнітивних функцій і психоемоційного статусу у пацієнтів із наявною ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, у залежності від виду ЦВП сформовано три підгрупи обстежених основної групи (ОГ). До першої підгрупи (ОГ<sub>ХІМ+ГХ</sub> із чк: 52 – 62 р.,  $M \pm SD = 57,5 \pm 5,6$ ) залучено 21 пацієнт, якому встановлений діагноз ХІМ на фоні ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія) із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2 - 3 на рік)), у тому числі: жінок – 13 (61,9%), чоловіків – 8 (38,1%). До другої підгрупи (ОГ<sub>ХІМ+ТІА</sub> в анамнезі: 53 – 65 р.,  $M \pm SD = 59,0 \pm 6,1$ ) залучено 20 пацієнтів із наявністю ХІМ + ТІА в анамнезі, у тому числі: жінок – 11 (65,0%), чоловіків – 9 (45,0%). До третьої підгрупи (ОГ<sub>НПШ</sub> із мнд: 54 – 64 р.,  $M \pm SD = 59,7 \pm 5,7$ ) залучено 30 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом (парез у кінцівках до 4 балів) у тому числі: жінок – 12 (60,0%), чоловіків – 18 (40,0%). ЦВП в усіх пацієнтів була діагностована після 46 років із тривалістю до 3 років.

Для порівняння отриманих даних і встановлення кореляційних зв'язків було створено відповідно три контрольні групи (КГ). До першої контрольної групи увійшли пацієнти із наявною ЦВП без SARS-CoV-2 в анамнезі, що відповідно до ЦВП були поділені на три підгрупи. До першої підгрупи (КГ<sub>ХІМ+ГХ</sub> із чк: 53 – 60 р.,  $M \pm SD = 56,3 \pm 3,6$ ) залучено 13 пацієнтів, яким встановлений діагноз ХІМ на фоні ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія) із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2 - 3 на рік)), у тому числі: жінок – 6 (46,6%), чоловіків – 7 (53,4%). До другої підгрупи (КГ<sub>ХІМ+ТІА</sub> в анамнезі: 54 – 61 р.,  $M \pm SD = 57,0 \pm 3,8$ ) залучено 13 пацієнтів із наявністю ХІМ та ТІА в анамнезі, у тому числі: жінок – 8 (61,5%), чоловіків – 5 (38,5%). До третьої підгрупи (КГ<sub>НПШ</sub> із мнд: 52 – 65 р.,  $M \pm SD = 58,7 \pm 6,6$ ) залучено 14 пацієнтів, які перенесли

ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом (парез у кінцівках до 4 балів) у тому числі: жінок – 9 (64,3%), чоловіків – 5 (35,7%). ЦВП в усіх пацієнтів була діагностована після 46 років із тривалістю до 3 років.

До другої групи контролю увійшли 39 пацієнтів із SARS-CoV-2 без наявної ЦВП в анамнезі (КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: 52 – 65 р.,  $M \pm SD = 57,4 \pm 6,6$ ), у тому числі: жінок – 25 (64,1%), чоловіків – 14 (35,9%). До третьої групи контролю увійшли 30 обстежених без наявної ЦВП і SARS-CoV-2 (КГ<sub>без SARS-CoV-2, без ЦВП</sub>: 54 – 62 р.,  $M \pm SD = 55,1 \pm 2,6$ ), у тому числі: жінок – 16 (53,3%), чоловіків – 14 (46,7%).

За загальною тривалістю освіти (ОГ:  $14,5 \pm 3,1$  р.; КГ:  $14,6 \pm 2,8$  р.) та співвідношенням вища/середня спеціальна/середня освіта групи були статистично порівняними (табл. 3.1).

Таблиця 3.1. — Розподіл досліджуваних груп за віком, гендерною належністю та рівнем освіти

	Вік ( $M \pm SD$ )	Гендерна належність (n/%)		Рівень освіти (n/%)		
		ч	ж	Вища	С/спец.	Середня
<b>Основна група</b>						
ОГ <sub>ХІМ + ГХ із ЧК</sub>	$57,5 \pm 5,6$	8/38,1%	13/61,9%	14/66,7%	6/28,6%	1/4,7%
ОГ <sub>ХІМ + ТІА</sub>	$59,0 \pm 6,1$	9/45,0%	11/65,0%	13/65,0%	7/35,0%	0
ОГ <sub>НПШ із МНД</sub>	$59,7 \pm 5,7$	18/40%	12/60,0%	18/60,0%	10/33,3%	2/6,6%
<b>Контрольна група</b>						
КГ <sub>ХІМ + ГХ із ЧК</sub>	$57,5 \pm 5,6$	7/53,4%	6/46,6%	8/61,5%	4/30,8%	1/7,7%
КГ <sub>ХІМ + ТІА</sub>	$59,0 \pm 6,1$	5/38,5%	8/61,5%	8/61,5%	4/30,8%	1/7,7%
КГ <sub>НПШ із МНД</sub>	$59,7 \pm 5,7$	5/35,7%	9/64,3%	8/57,1%	4/28,6%	2/14,3%
КГ <sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>	$57,4 \pm 6,6$	14/35,9%	25/64,1%	22/56,4%	14/38,9%	3/4,7%



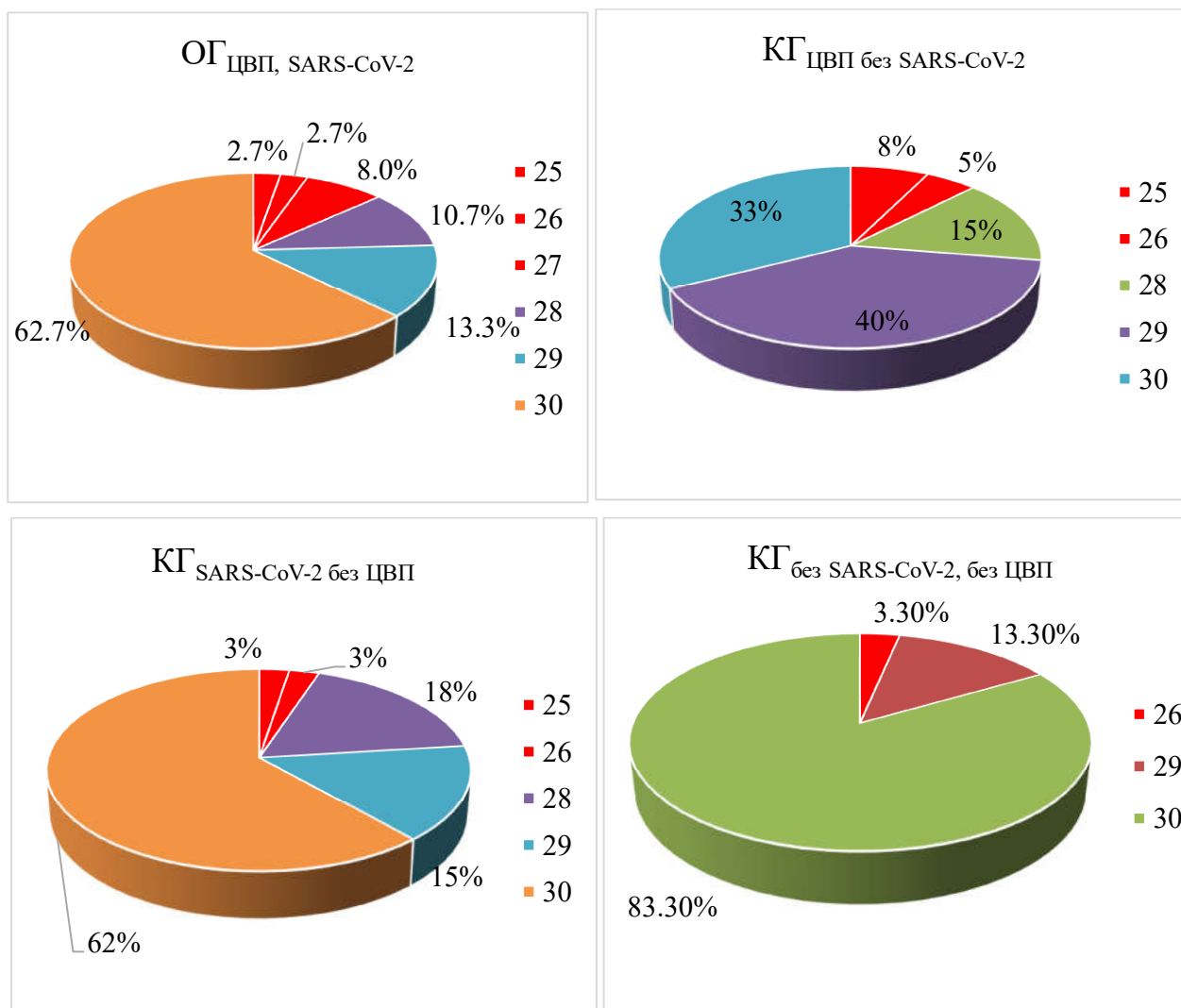
КГ <sub>без SARS-CoV-2, без ЦВП</sub>	55,1±2,6	14/6,7%	16/53,3%	20/66,6%	9/30,0%	1/3,4%
---------------------------------------	----------	---------	----------	----------	---------	--------

Формування основної групи і груп контролю виявилось непростим завданням, оскільки основним об'єктом дисертаційного дослідження обрані певні види ЦВП і їх перебіг на фоні перенесення SARS-CoV-2 у порівнянні із пацієнтами без наявної інфекції, із SARS-CoV-2 без ЦВП і із досліджуваними без SARS-CoV-2, без ЦВП. Задля досягнення максимально достовірного розмежування ознак за принципом норма/патологія ретроспективно проаналізовано дані медичної картки амбулаторного хворого усіх 180 досліджуваних.

На підставі отриманих результатів визначено критерії включення щодо даних нейропсихологічних обстежень. Припустимою вважалася бальна оцінка: за шкалою MMSE – не менше 24; FAB – 16; МоСа – 18 балів. Щодо бальних оцінок психоемоційних шкал не було обмежень, але критерієм виключення вважалось наявність генералізованого тривожного (F40-F48) і депресивного розладу (F30–F39) в анамнезі.

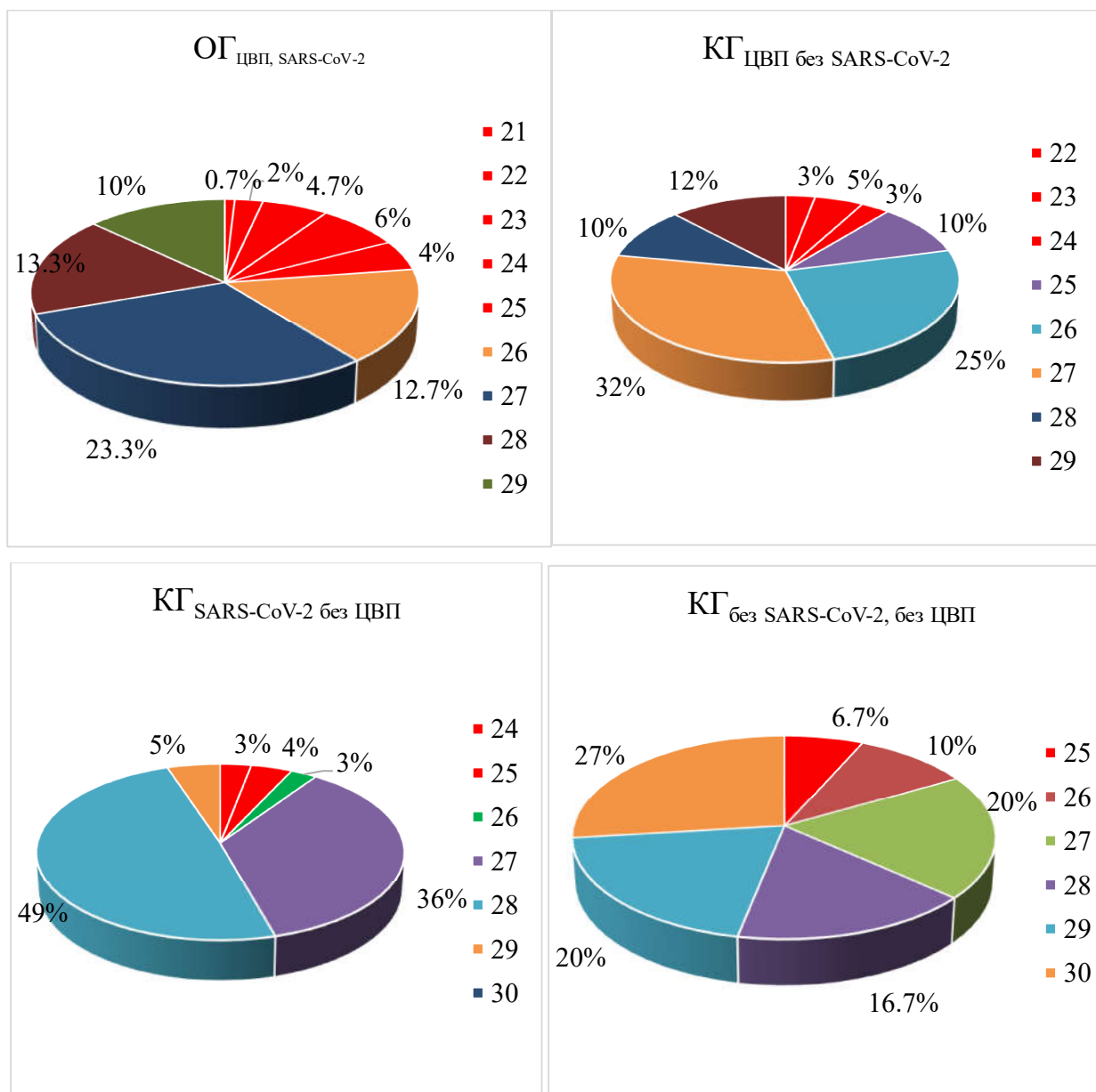
У представників усіх груп були відсутні скарги на погіршення розумової діяльності.

Після проведення нейропсихологічного тесту за шкалою MMSE у 13,4% ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> були виявлені ПКП, 8% пацієнтів показали результат 27 балів, і по 2,7 % - 26 і 25 балів відповідно Ме 26,5 [Q<sub>1</sub> 24,5; Q<sub>3</sub> 28,5], в той час, як у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> ПКП становили 13% пацієнтів з показником 25 і 26 балів Ме 27,5 [Q<sub>1</sub> 26,5; Q<sub>3</sub> 29,00], КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> ПКП становили 6 % пацієнтів Ме 30,00 [Q<sub>1</sub> 29,00; Q<sub>3</sub> 30,00], КГ<sub>без SARS-CoV-2, без ЦВП</sub> ПКП становили 3,3 % пацієнтів Ме 30,00 [Q<sub>1</sub> 30,00; Q<sub>3</sub> 30,00] (рис.3.1).



**Рисунок 3.1. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної і контрольних груп при аналізі MMSE (червоним виділено відсоткові показники пацієнтів, що підлягали критерію «нижче норми»)**

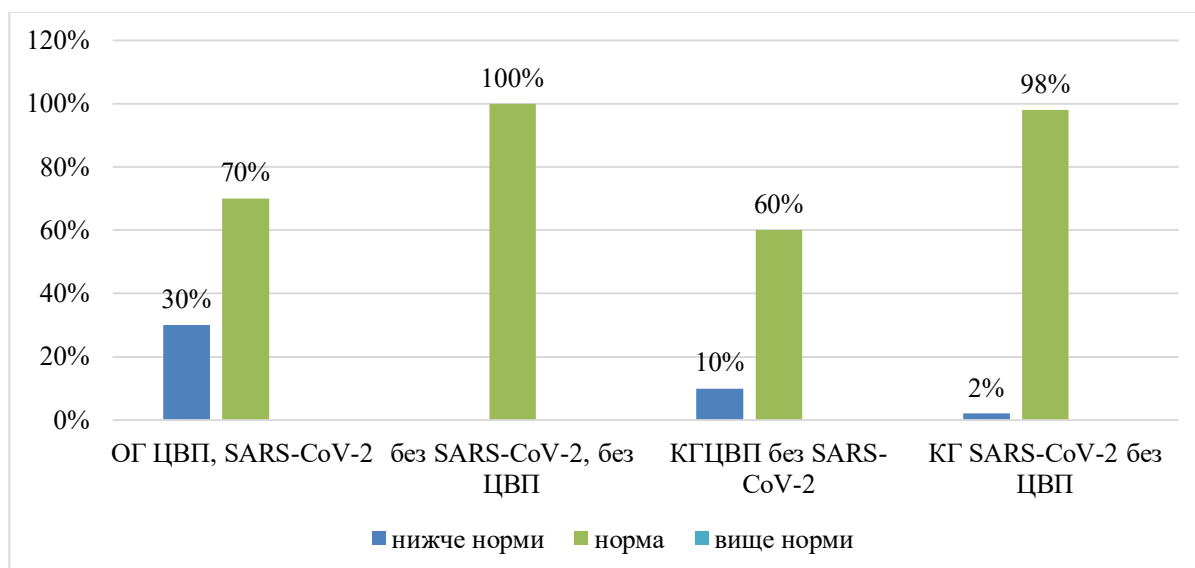
За результатами MoCa в OG ЦВП, SARS-CoV-2 17,4% пацієнтів підпали під критерій нижче норми, набравши відповідну кількість балів: 25 балів – 4,0%, 24 бали – 6,0%, 23 бали – 4,7%, 22 бали – 2,0%, 21 бал – 0,7% Me 24,3 [Q<sub>1</sub> 23,5; Q<sub>3</sub> 27,5]; у КГ ЦВП без SARS-CoV-2 такий показник становив 11% пацієнтів Me 26,3 [Q<sub>1</sub> 25,5; Q<sub>3</sub> 29,5], у КГ SARS-CoV-2 без ЦВП - 7 % пацієнтів Me 27,00 [Q<sub>1</sub> 27,00; Q<sub>3</sub> 28,00], у КГ без SARS-CoV-2, без ЦВП ТІЛЬКИ 6,7% пацієнтів набрали 25 балів, що відповідало нижче норми Me 28,00 [Q<sub>1</sub> 27,00; Q<sub>3</sub> 30,00] (рис.3.2).



**Рисунок 3.2. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної і контрольних груп при аналізі MoSa (червоним виділено відсоткові показники пацієнтів, що підлягали критерію «нижче норми»)**

За отриманими результатами FАВ в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> 30% пацієнтів підпали під критерій нижче норми, Me 15,00 [Q<sub>1</sub> 16,5; Q<sub>3</sub> 18,00]; у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> - 10% пацієнтів Me 16,00 [Q<sub>1</sub> 15,00; Q<sub>3</sub> 16,25], КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> - 2 % пацієнтів Me 17,00 [Q<sub>1</sub> 15,00; Q<sub>3</sub> 17,00], у КГ<sub>без SARS-CoV-2, без ЦВП</sub> всі пацієнти мають нормативні значення Me 17,00 [Q<sub>1</sub>

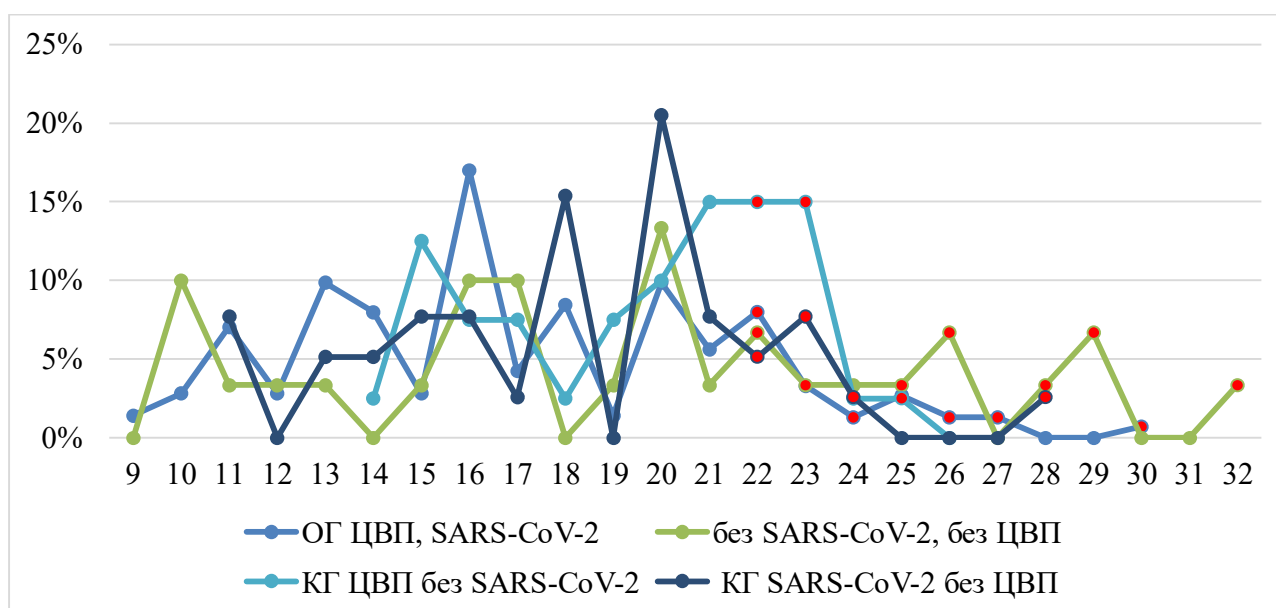
16,00; Q<sub>3</sub> 18,00] (рис.3.3).



**Рисунок 3.3. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної і контрольних груп при аналізі FAB**

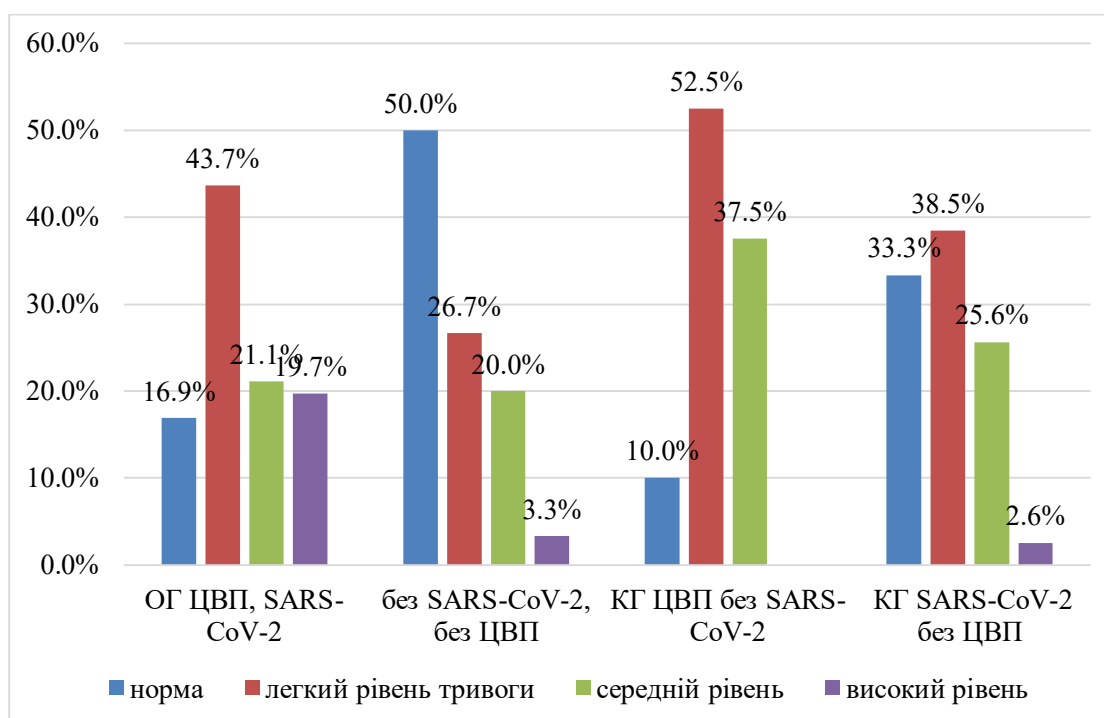
Окремого аналізу потребували результати нейропсихологічних тестів. Показники шкали рівня втоми у пацієнтів ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> підпали під критерій вище норми у 19,3%, 28% - у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub>, 18% - у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> і 36,6% - у КГ<sub>без SARS-CoV-2, без ЦВП</sub>.

В ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> 8% пацієнтів набрали 22 бали, 3,3% – 23 бали, 1,3% – 24 бали, 2,7% – 25 балів, 0,7% – 26 балів, по 1,3% – 27 і 26 балів відповідно, 0,7% – 30 балів, що було максимальним показником у даній групі Me 16,00 [Q<sub>1</sub> 14,00; Q<sub>3</sub> 20,00]. У КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> по 3% пацієнтів набрали 14, 24, 25 балів, 13% - 15 балів, по 8% - 16, 17, 19 балів, 10% - 20 балів, по 15% - 21, 22, 23 бали Me 20,00 [Q<sub>1</sub> 17,75; Q<sub>3</sub> 22]. У КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> по 8% пацієнтів набрали 11, 15, 16, 21, 23 балів, по 5 % набрали 13, 14, 22 бали, по 3% набрали 17 т, 24 та 28 балів, 15% - 18 балів, 21% - 20 балів Me 18,00 [Q<sub>1</sub> 15; Q<sub>3</sub> 20,5]. У КГ<sub>без SARS-CoV-2, без ЦВП</sub> по 6,7% пацієнти набрали 22, 26, 29 бали, по 3,3% пацієнти 23, 24, 25, 28, 32 бали відповідно Me 20,00 [Q<sub>1</sub> 16; Q<sub>3</sub> 23,75] (рис.3.4).



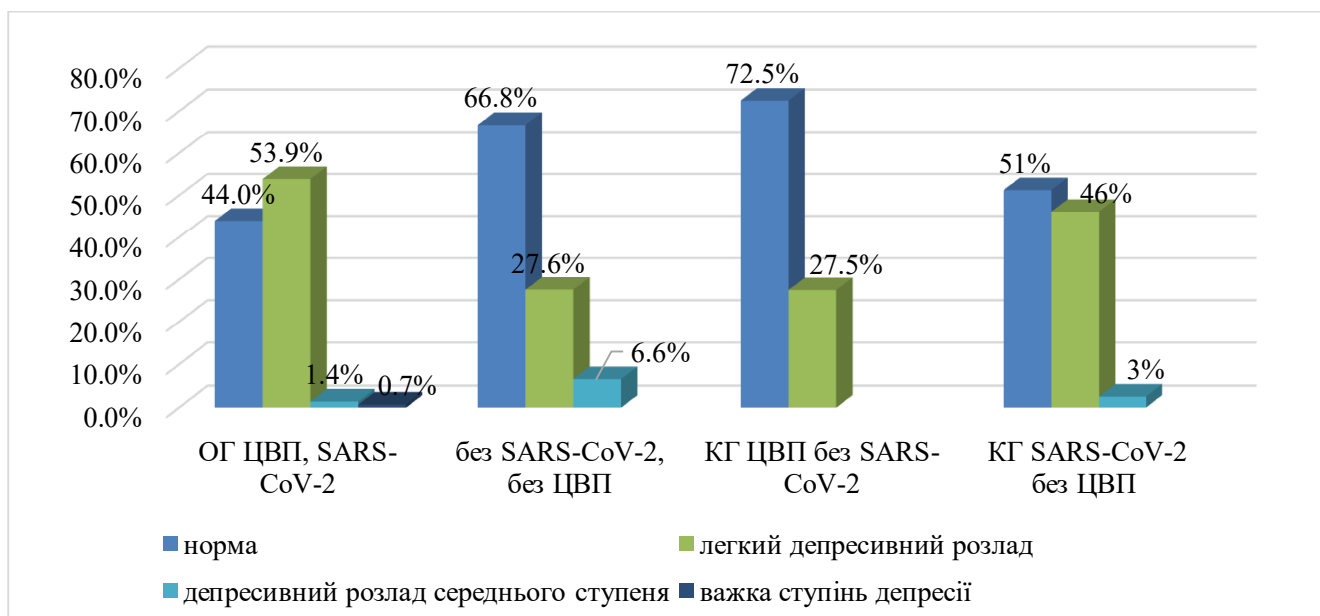
**Рисунок 3.4. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної і контрольних груп при аналізі FAS (червоним виділено показники, що підлягали критерію «вище норми»)**

Особливу увагу привертають на себе результати шкали тривоги Бека. Аналізуючи ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> було встановлено, що у 16,9% показник відповідав нормі, у 43,7% – легкий рівень тривоги, у 21,1% – середній рівень тривоги, у 19,7% – високий рівень тривоги Me 7,00 [Q<sub>1</sub> 5,00; Q<sub>3</sub> 10,00]. Максимальний показник – 28 балів. У КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> лише у 10% пацієнтів показник відповідав нормі, у 52,5% – легкий рівень тривоги, у 37,5% – середній рівень тривоги, високий рівень тривоги відсутній Me 7,22 [Q<sub>1</sub> 6,00; Q<sub>3</sub> 11]. У КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> у 33,3% пацієнтів показник відповідав нормі, у 38,5% – легкий рівень тривоги, у 25,6% – середній рівень тривоги, 2,6% - високий рівень тривоги Me 8,00 [Q<sub>1</sub> 5,5; Q<sub>3</sub> 10]. У КГ<sub>без SARS-CoV-2, без ЦВП</sub> у 50% пацієнтів показник відповідав нормі, у 26,7% – легкий рівень тривоги, у 20% – середній рівень тривоги, у 3,3% – високий рівень тривоги Me 9,00 [Q<sub>1</sub> 6,00; Q<sub>3</sub> 16,5] (рис.3.5).



**Рисунок 3.5. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної і контрольних груп при аналізі шкали тривоги Бека**

За даними шкали депресії Гамільтона у 44% пацієнтів ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> показник відповідав нормі, у 53,9 % пацієнтів - легкий депресивний розлад, в 1,4% - депресивний розлад середнього ступеня тяжкості, в 0,7% - депресивний розлад важкого ступеня Ме 9,00 [Q<sub>1</sub> 3,25; Q<sub>3</sub> 12,00]. Максимальний показник становив 21 бал. У 72,5% пацієнтів КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> показник відповідав нормі, у 27,5 % пацієнтів - легкий депресивний розлад, Ме 5,25 [Q<sub>1</sub> 3,0; Q<sub>3</sub> 7,25]. У 51% пацієнтів КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> показник відповідав нормі, у 46 % пацієнтів - легкий депресивний розлад, в 3% - депресивний розлад середнього ступеня тяжкості, Ме 7,00 [Q<sub>1</sub> 5,00; Q<sub>3</sub> 9,00]. У КГ<sub>без SARS-CoV-2, без ЦВП</sub> – 66,8% пацієнтів вклалися у норму, 27,6% – відповідають легкому депресивному розладу, 6,6% пацієнтів - депресивному розладу середнього ступеня тяжкості Ме 6 [Q<sub>1</sub> 3,25; Q<sub>3</sub> 9,5] (рис.3.6).



**Рисунок 3.6. Характеристика розподілу балів у пацієнтів основної і контрольних груп при аналізі шкали депресії Гамільтона**

Проаналізувавши когнітивні і психоемоційні функції у пацієнтів основної і контрольних груп виявлена статистична відмінність у показниках між групами (таблиця 3.2).

**Таблиця 3.2. — Порівняльний аналіз нейропсихологічних показників основної і контрольних груп**

Показники	ОГ ЦВП, SARS-CoV-2			КГ ЦВП без SARS-CoV-2			КГ без ЦВП, SARS-CoV-2			КГ без SARS-CoV-2, без ЦВП			$\chi^2$
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
<b>MMSE</b>	26,5	24,5	28,5	27,5	26,5	29,0	30	29	30	30	30	30	<b>-7,09**</b>
<b>MoCa</b>	24,3	23,5	27,5	26,3	25,5	29,5	27	27	28	28	27	30	<b>-8,17**</b>
<b>FAB</b>	15	16,5	18	16	15	16,25	17	15	17	17	16	18	<b>-6,35**</b>
<b>FAS</b>	16	14	20	20	17,75	22	18	15	20,5	20	16	23,75	0,28
<b>BAI</b>	7,0	5,0	10,0	7,22	6,0	11,0	8	5,5	10	9	6	16,5	1,98
<b>HDRS</b>	9,0	3,25	12,0	5,25	3,0	7,25	7	5	9	6	3,25	9,5	<b>6,87**</b>

Примітка: \* - показники при  $p \leq 0,05$ , \*\* - показники при  $p \leq 0,01$

За даними таблиці встановлено, що у пацієнтів ОГ ЦВП, SARS-CoV-2 достовірно

нижчі показники MMSE ( $H=-7,09$ ,  $p\leq 0,01$ ), MoCa ( $H=-8,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), FAB ( $H=-8,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), а також вищий рівень депресії ( $H=6,87$ ,  $p\leq 0,01$ ). За показниками тривоги і втоми статистичних відмінностей не виявлено.

З метою оцінки когнітивних і психоемоційних доменів у хворих із певною ЦВП, пацієнти ОГ<sub>ЦВП</sub>, SARS-CoV-2 і КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2 були поділені на три підгрупи кожна відповідно до виду ЦВП, де кожен із показників був оцінений загалом й окремо.

Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК переважають нормативні значення за шкалою MMSE ( $M=29,17$ ,  $SD=1,35$ ), MoCa ( $M=27,23$ ,  $SD=2,10$ ), FAB ( $M=17,29$ ,  $SD=1,22$ ), втоми ( $M=18,67$ ,  $SD=2,25$ ), депресії ( $M=5,26$ ,  $SD=4,28$ ) та легкий рівень тривоги ( $M=8,00$ ,  $SD=5,50$ ).

У пацієнтів із ХІМ + ТІА показники шкал MMSE ( $M=29,24$ ,  $SD=1,37$ ), MoCa ( $M=27,27$ ,  $SD=2,30$ ), FAB ( $M=17,25$ ,  $SD=1,14$ ), втоми ( $M=17,69$ ,  $SD=2,59$ ), і депресії ( $M=4,48$ ,  $SD=3,20$ ) знаходилися у референтних межах. Показник тривоги ( $M=5,70$ ,  $SD=4,19$ ) дещо перевищував норму.

У групі пацієнтів з НПІ із МНД виявлено нормативні значення за шкалами MMSE ( $M=29,04$ ,  $SD=1,34$ ), FAB ( $M=17,43$ ,  $SD=1,40$ ), втоми ( $M=17,63$ ,  $SD=2,09$ ) і депресії ( $M=5,02$ ,  $SD=2,76$ ). Показник MoCa ( $M=26,77$ ,  $SD=2,18$ ) займав пограничну нішу. Також визначався легкий рівень тривоги ( $M=7,34$ ,  $SD=3,57$ ).

Отже, аналізуючи отримані дані загалом, очевидно, що лише у групі пацієнтів з НПІ із МНД показник MoCa варіював у межах пограничних значень. Тривога була присутня у всіх трьох групах (табл. 3.3).

Таблиця 3.3. — Середні значення нейропсихологічних показників пацієнтів із ЦВЗ в анамнезі

Показники когнітивних і психоемоційних функцій	Групи захворювань		
	ХІМ + ГХ із ЧК N=34	ХІМ + ТІА N=33	НПІ із МНД N=44
MMSE	29,17±1,35	29,24±1,37	29,04±1,34



MoCa	27,23±2,10	27,27±2,30	<u>26,77±2,18</u>
FAB	17,29±1,22	17,25±1,14	17,43±1,40
FAS	18,67±2,25	17,69±2,59	17,63±2,09
BAI	<b>8,00±5,50</b>	<b>5,70±4,19</b>	<b>7,34±3,57</b>
HDRS	5,26±4,28	4,48±3,20	5,02±2,76

Також проаналізовано середні значення нейропсихологічних функцій у пацієнтів ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> за досліджуваною ЦВП (таб.3.4).

Таблиця 3.4. — Середні значення нейропсихологічних функцій у пацієнтів із SARS-CoV-2 та без SARS-CoV-2 за ЦВП

Показники нейропсихологічних функцій	ХІМ + ГХ із ЧК N=34		ХІМ + ТІА N=33		НПІІ із МНД N=44	
	ОГ <sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> (M±SD)	КГ <sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> (M±SD)	ОГ <sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> (M±SD)	КГ <sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> (M±SD)	ОГ <sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> (M±SD)	КГ <sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> (M±SD)
MMSE	29,57±0,98	28,54±1,66	29,80±0,89	28,38±1,56	29,50±0,90	28,07±1,64
MoCa	28,10±1,95	27,85±1,57	28,50±1,50	27,38±2,06	<b>25,40±1,75</b>	26,43±2,4
FAB	17,19±1,12	16,15±1,14	17,35±0,88	17,85±0,90	16,83±1,34	17,57±1,1
FAS	17,76±4,58	20,15±3,31	16,70±5,32	19,23±2,68	16,57±3,66	19,93±4,1
BAI	<b>7,86±6,76</b>	<b>8,23±2,65</b>	4,25±4,96	4,92±2,47	<b>6,67±3,66</b>	<b>8,79±3,02</b>
HDRS	4,67±4,90	6,23±2,98	3,20±2,95	6,46±2,57	4,27±2,66	6,64±2,312

Отримані дані свідчать про те, що показник шкали MoCa, за винятком ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> пацієнтів з НПІІ із МНД, де він дещо був знижений, знаходилися у референтних межах. Встановлено, що усі пацієнти мали нормативні значення за шкалами MMSE, FAB, FAS і HDRS. У пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК, а також з НПІІ із МНД бал по шкалі BAI перевищував норму і в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub>, і у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub>.

Порівняння результатів оцінки когнітивного статусу представників основної і контрольних груп (табл. 3.5) не демонструє в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> достовірне зменшення сумарної бальної оцінки  $\Sigma$  MoCA (Me – 27 проти 26/27/28;  $p \geq 0,05$ ). Проте демонструє зменшення балів її складових: зорово-конструктивні/виконавчі функції ( $p=0,001$ );

здатність до концентрації уваги (V) ( $p=0,008$ ), (VI) ( $p=0,003$ ); відкладене повторення (X) ( $p=0,001$ ). Також можна відзначити достовірно меншу бальну оцінку в доменах EIS ( $p=0,001$ ); VIS ( $p=0,002$ ); LIS ( $p=0,002$ ); AIS ( $p=0,001$ ), MIS ( $p=0,001$ ).

Не встановлено різниці між групами за характеристиками назви (II), пам'ять (III), увага (IV), мова (VII, VIII); абстракція (IX), орієнтації в часі та просторі (XI, OIS).

Таблиця 3.5. — Результати когнітивних обстежень пацієнтів відповідно до групи

Показник		ОГ ЦВП, SARS-CoV-2		КГ ЦВП без SARS-CoV-2		КГ SARS-CoV-2 без ЦВП		КГ без SARS-CoV-2, без ЦВП		p
		Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	
<b>МОСА:</b>										
I	зорово-конструктивні/виконавчі навички	3	3 – 5	4	3 – 5	5	5 – 5	5	5 – 5	<b>0,001</b>
II	назви	3	3 – 3	3	3 – 3	3	3 – 3	3	3 – 3	0,579
III	пам'ять	0	0 – 0	0	0 – 0	0	0 – 0	0	0 – 0	0,422
IV	увага	2	1 – 2	2	2 – 2	2	2 – 2	2	2 – 2	0,591
V	увага	0	0 – 1	1	0 – 1	1	1 – 1	1	1 – 1	<b>0,008</b>
VI	увага	2	2 – 3	3	2 – 3	3	3 – 3	3	3 – 3	<b>0,003</b>
VII	мова	2	1 – 2	2	1 – 2	2	2 – 2	2	2 – 2	0,165
VIII	мова	1	0 – 1	1	1 – 1	1	1 – 1	1	1 – 1	0,435
IX	абстракція	2	1 – 2	2	1 – 2	2	2 – 2	2	2 – 2	0,228
X	відкладене повторення	3	3 – 4	4	3 – 5	5	4 – 5	5	5 – 5	<b>0,001</b>
XI	орієнтація	6	6 – 6	6	6 – 6	6	6 – 6	6	6 – 6	0,612
MoCa $\Sigma$		27	26 – 28	26	24 – 27	27	25 – 28	28	27 – 30	0,322
EIS		10	9 – 11	12	11 – 12	13	12 – 13	13	13 – 13	<b>0,001</b>
VIS		6	5 – 7	7	6 – 7	7	7 – 7	7	7 – 7	<b>0,002</b>
LIS		4	3 – 5	5	4 – 5	6	5 – 6	6	6 – 6	<b>0,002</b>
AIS		16	13,5 – 16	17	16 – 18	18	17 – 18	18	18 – 18	<b>0,001</b>
OIS		6	6 – 6	6	6 – 6	6	6 – 6	6	6 – 6	0,473
MIS		3	3 – 4	4	3 – 5	5	4 – 5	5	5 – 5	<b>0,001</b>

Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ( $p < 0,05$  за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q1 – Q3). Для проведення порівняння використано непараметричний критерій Краскела-Уолеса, який дає

### змогу порівняти 3 і більше вибірок.

Для об'єктивізації результатів показників когнітивних функцій щодо ЦВП було зроблено порівняння між пацієнтами ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> відповідно до виду ЦВП. Порівняння цих результатів (табл. 3.6) демонструє в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> із НПП із МНД достовірно менші значення сумарної бальної оцінки  $\Sigma$  МоСА (Me=25,  $p \leq 0,001$ ) ніж у контрольній групі (Me=26;  $p \leq 0,001$ ). Також в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> із НПП із МНД виявлено менші бали за окремими складовими МоСА: зорово-конструктивні/виконавчі функції Me=3;  $p \leq 0,001$ ; здатність до концентрації уваги (V) (Me=0;  $p \leq 0,01$ ); (VI (Me=2;  $p \leq 0,001$ ); відкладене повторення (IX) (Me=3;  $p \leq 0,05$ ). Також можна відзначити достовірно меншу бальну оцінку в доменах EIS (Me=10;  $p \leq 0,01$ ); VIS (Me=5;  $p \leq 0,001$ ); LIS (Me=4;  $p \leq 0,01$ ); AIS (Me=15;  $p \leq 0,001$ ); MIS (Me=3;  $p \leq 0,001$ ).

В ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> із ХІМ + ГХ із ЧК продемонстровано достовірно менші значення окремих складових МоСа: здатність до концентрації уваги (VI): (Me=2;  $p \leq 0,001$ ); відкладене повторення (X) (Me=3;  $p \leq 0,001$ ). Також можна відзначити достовірно меншу бальну оцінку в доменах EIS (Me=11;  $p \leq 0,001$ ); VIS (Me=6;  $p \leq 0,001$ ); LIS (Me=4;  $p \leq 0,01$ ); AIS (Me=16;  $p \leq 0,001$ ); MIS (Me=3;  $p \leq 0,01$ ).

Не встановлено різниці між підгрупами за характеристиками назви (II), пам'ять (III), увага (IV), мова (VII, VIII); абстракція (IX), орієнтації в часі та просторі (XI, OIS). Також не виявлено відмінностей у показниках в групах із ХІМ + ТІА ( $p \geq 0,05$ ).

Таблиця 3.6. - Результати когнітивних обстежень пацієнтів відповідно до ЦВП

Показник	ОГЦВП, SARS- CoV-2	КГЦВП без SARS- CoV-2	p	ОГЦВП, SARS- CoV-2	КГЦВП без SARS- CoV-2	p	ОГЦВП, SARS- CoV-2	КГЦВП без SARS- CoV-2	p
	ХІМ + ГХ із ЧК	ХІМ + ГХ із ЧК		ХІМ + ТІА	ХІМ + ТІА		НПП із МНД	НПП із МНД	
	Me [Q1 – Q3]	Me [Q1 – Q3]		Me [Q1 – Q3]	Me [Q1 – Q3]		Me [Q1 – Q3]	Me [Q1 – Q3]	
<b>МОСА:</b>	4 [3-5]	4 [4-5]	0,319	5 [4-5]	5 [4-5]	0,365	3 [3-5]	4 [3-5]	<b>0,001</b>

I	3-кв навички									
II	назви	3 [3-3]	3 [3-3]	0,316	3 [3-3]	3 [3-3]	0,621	3 [3-3]	3 [3-3]	0,287
III	пам'ять	0 [0-0]	0 [0-0]	0,219	0 [0-0]	0 [0-0]	0,128	0 [0-0]	0 [0-0]	0,175
IV	увага	2 [1-2]	2 [2-2]	0,179	2 [1-2]	2 [2-2]	0,591	2 [1-2]	2 [1-2]	0,228
V	увага	1 [0-1]	1 [0-1]	0,314	1 [0-1]	1 [0-1]	0,853	0 [0-1]	1 [0-1]	<b>0,004</b>
VI	увага	2 [2-3]	3 [2-3]	<b>0,001</b>	3 [2-3]	3 [2-3]	0,428	2 [2-3]	3 [2-3]	<b>0,001</b>
VII	мова	2 [1-2]	2 [1-2]	0,320	2 [1-2]	2 [1-2]	0,216	2 [1-2]	2 [1-2]	0,318
VIII	мова	1 [0-1]	1 [0-1]	0,226	1 [0-1]	1 [1-1]	0,435	1 [0-1]	1 [0-1]	0,412
IX	абстракція	2 [1-2]	2 [1-2]	0,178	2 [1-2]	2 [1-2]	0,138	2 [1-2]	2 [1-2]	0,264
X	відкладене повторення	3 [3-4]	4 [3-5]	<b>0,001</b>	5 [3-5]	5 [3-5]	0,752	3 [3-4]	4 [3-5]	<b>0,011</b>
XI	орієнтація	6 [6-6]	6 [6-6]	0,288	6 [6-6]	6 [6-6]	0,327	6 [6-6]	6 [6-6]	0,417
МОСА $\Sigma$		28 [26-30]	26 [25-27]	0,268	27 [28-30]	26 [24-27]	0,661	25 [24-28]	26 [23-27]	<b>0,001</b>
EIS		11 [9-12]	12 [11-13]	<b>0,001</b>	12 [11-13]	12 [11-13]	0,321	10 [9-11]	11 [10 - 12]	<b>0,003</b>
VIS		6 [5-7]	7 [6-7]	<b>0,000</b>	7 [5-7]	7 [6-7]	0,532	5 [5-7]	6 [6-7]	<b>0,001</b>
LIS		4 [3-6]	5 [4-6]	<b>0,004</b>	6 [4-6]	5 [4-6]	0,423	4 [3-5]	5 [4-5]	<b>0,004</b>
AIS		16 [13-18]	17 [16-18]	<b>0,001</b>	17 [16-18]	17 [16-18]	0,181	15 [12-16]	16 [15-17]	<b>0,001</b>
OIS		6 [6-6]	6 [6-6]	0,233	6 [6-6]	6 [6-6]	0,217	6 [6-6]	6 [6-6]	0,218
MIS		3 [3-4]	4 [3-5]	<b>0,002</b>	5 [3-5]	5 [3-5]	0,261	3 [3-4]	4 [3-5]	<b>0,001</b>

**Примітки: Закон розподілу показників відрізнявся від нормального ( $p < 0,05$  за критерієм Шапіро-Уїлка), для представлення даних розраховано медіанне значення ( $Me$ ) та міжквартильний інтервал ( $Q1 - Q3$ ). Для проведення порівняння використано непараметричний U-критерій Манна-Уїтні.**

Був проведений кореляційний аналіз між показниками когнітивних і психоемоційних функцій у трьох підгрупа основної групи і встановлені відповідні кореляційні зв'язки (таб. 3.7, 3.8, 3.9).

Таблиця 3.7. – Кореляційний аналіз між показниками когнітивних і психоемоційних доменів у пацієнтів ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> із ХІМ + ГХ із ЧК

	FAS	BAI	HDRS
<b>MMSE</b>	<b>-0,599**</b>	<b>-0,736**</b>	<b>-0,670**</b>
<b>MoCa</b>	<b>-0,729**</b>	<b>-0,811**</b>	<b>-0,725**</b>
<b>FAB</b>	-0,114	<b>-0,688**</b>	<b>-0,827***</b>
<b>EIS</b>	<b>-0,714**</b>	<b>-0,720**</b>	-0,283
<b>VIS</b>	<b>-0,825**</b>	<b>-0,815**</b>	-0,311
<b>LIS</b>	-0,254	-0,193	-0,216
<b>AIS</b>	<b>-0,789**</b>	<b>-0,764**</b>	-0,169
<b>OIS</b>	-0,188	-0,153	-0,177
<b>MIS</b>	<b>-0,687**</b>	<b>-0,593**</b>	-0,112
Примітка: * - показники при $p \leq 0,05$ , ** - показники при $p \leq 0,01$			

У пацієнтів ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> із ХІМ + ГХ із ЧК виявлено зворотний кореляційний зв'язок між значенням MMSE та показниками втоми ( $r_s = -0,599$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $r_s = -0,736$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресії ( $r_s = -0,670$ ,  $p \leq 0,01$ ), між шкалою MoCa та втоми ( $r_s = 0,729$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $r_s = 0,811$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресії ( $r_s = 0,725$ ,  $p \leq 0,01$ ), між лобною дисфункцією та тривогою ( $r_s = 0,688$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресією ( $r_s = 0,827$ ,  $p \leq 0,001$ ), між доменом EIS та втомою ( $r_s = -0,714$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,720$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом VIS і втомою ( $r_s = -0,825$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,815$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом AIS втомою ( $r_s = -0,789$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,764$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом MIS втомою ( $r_s = -0,687$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,593$ ,  $p \leq 0,01$ ).

За іншими показниками статистично значимих кореляційних зв'язків не виявлено.

Таблиця 3.8. – Кореляційний аналіз між показниками когнітивних і психоемоційних доменів у пацієнтів ОГ<sub>ЦВП</sub>, SARS-CoV-2 із ХІМ + ТІА

	<b>FAS</b>	<b>BAI</b>	<b>HDRS</b>
<b>MMSE</b>	<b>-0,759**</b>	<b>-0,787**</b>	<b>-0,588**</b>
<b>MoCa</b>	<b>-0,813**</b>	<b>-0,625**</b>	<b>-0,718**</b>
<b>FAB</b>	-0,271	<b>-0,710**</b>	<b>-0,762**</b>
<b>EIS</b>	<b>-0,690**</b>	<b>-0,670**</b>	-0,184
<b>VIS</b>	<b>-0,722**</b>	<b>-0,774**</b>	-0,236
<b>LIS</b>	-0,122	-0,116	-0,243
<b>AIS</b>	<b>-0,815**</b>	<b>-0,836**</b>	-0,231
<b>OIS</b>	-0,116	-0,311	-0,342
<b>MIS</b>	<b>-0,683**</b>	<b>-0,724**</b>	-0,270
Примітка: * - показники при $p \leq 0,05$ , ** - показники при $p \leq 0,01$			

У пацієнтів ОГ<sub>ЦВП</sub>, SARS-CoV-2 із ХІМ + ТІА виявлено зворотний кореляційний зв'язок між значенням MMSE і втоми ( $r_s = -0,759$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $r_s = -0,787$ ,  $p \leq 0,01$ ) та депресії ( $r_s = -0,588$ ,  $p \leq 0,01$ ); між показниками MoCa і втоми ( $r_s = -0,813$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $r_s = -0,625$ ,  $p \leq 0,01$ ) та депресії ( $r_s = -0,718$ ,  $p \leq 0,01$ ); між лобною дисфункцією та тривогою ( $r_s = -0,710$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресією ( $r_s = 0,762$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом EIS та втомою ( $r_s = -0,690$ ,  $p \leq 0,01$ ) і тривогою ( $r_s = -0,670$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом VIS і втомою ( $r_s = -0,722$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,774$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом AIS втомою ( $r_s = -0,815$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,836$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом MIS втомою ( $r_s = -0,683$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,724$ ,  $p \leq 0,01$ ).

За іншими показниками статистично значимих кореляційних зв'язків не виявлено.

Таблиця 3.9. – Кореляційний аналіз між показниками когнітивних і психоемоційних доменів у пацієнтів ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> з НПШ із МНД

	<b>FAS</b>	<b>BAI</b>	<b>HDRS</b>
<b>MMSE</b>	<b>-0,764**</b>	<b>-0,638**</b>	<b>-0,679**</b>
<b>MoCa</b>	<b>-0,722**</b>	<b>-0,742*</b>	<b>-0,791**</b>
<b>FAB</b>	-0,112	<b>-0,811**</b>	<b>-0,825**</b>
<b>EIS</b>	<b>-0,585**</b>	<b>-0,720**</b>	-0,218
<b>VIS</b>	<b>-0,833**</b>	<b>-0,577**</b>	-0,182
<b>LIS</b>	-0,132	-0,311	-0,199
<b>AIS</b>	- <b>0,796***</b>	<b>-0,656**</b>	-0,277
<b>OIS</b>	-0,175	-0,296	-0,127
<b>MIS</b>	<b>-0,654**</b>	<b>-0,748**</b>	-0,317
Примітка: * - показники при $p \leq 0,05$ , ** - показники при $p \leq 0,01$			

У пацієнтів ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> з НПШ із МНД виявлено зворотний кореляційний зв'язок між показниками MMSE і втоми ( $r_s = -0,764$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $r_s = -0,638$ ,  $p \leq 0,01$ ) та депресії ( $r_s = -0,679$ ,  $p \leq 0,01$ ); між значеннями MoCa та втоми ( $r_s = -0,722$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $r_s = -0,742$ ,  $p \leq 0,05$ ) та депресії ( $r_s = -0,791$ ,  $p \leq 0,01$ ); між лобною дисфункцією та тривогою ( $r_s = -0,811$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресією ( $r_s = -0,825$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом EIS та втомою ( $r_s = -0,585$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,720$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом VIS і втомою ( $r_s = -0,833$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,577$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом AIS і втомою ( $r_s = -0,796$ ,  $p \leq 0,001$ ) та тривогою ( $r_s = -0,656$ ,  $p \leq 0,01$ ); між доменом MIS і втомою ( $r_s = -0,654$ ,  $p \leq 0,01$ ) та тривогою ( $r_s = -0,748$ ,  $p \leq 0,01$ ).

За іншими показниками статистично значимих кореляційних зв'язків не виявлено.

Отже, проведений кореляційний аналіз з використанням коефіцієнту кореляції Спірмена в усіх підгрупах ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub>, свідчить про зворотні кореляційні зв'язки

між показниками тестів для оцінки когнітивних доменів і показниками психометричних методів не залежно від виду ЦВП. Встановлено, що чим нижчі когнітивні показники пацієнтів, тим вищі у них показники втоми, тривоги та депресії.

### **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3:**

1. При дослідженні результатів когнітивних і психоемоційних тестів в усіх групах, було визначено, що у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, страждають когнітивні функції й наявні ознаки депресії, що продемонстрували знижені показники за шкалами MMSE (13,4%), MoCa (17,4%) і FAB (30%) і дані показники статистично нижчі, ніж у контрольних групах: MMSE ( $H=-7,09$ ,  $p\leq 0,01$ ), MoCa ( $H=-8,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), FAB ( $H=-8,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), HDRS ( $H=6,87$ ,  $p\leq 0,01$ ).

2. При детальному аналізі кожної патології тих, що переносили і не переносили SARS-CoV-2 було виявлено, що когнітивні функції були знижені у пацієнтів з НПП із МНД, що переносять SARS-CoV-2, що вказує на легкі когнітивні зміни у даних пацієнтів. Рівень тривоги у пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК та НПП із МНД, що переносили SARS-CoV-2, знаходився вище референтних значень без статистично значимої різниці між основною і контрольними групами.

3. Встановлено, що вираженішим втомі і тривозі відповідали зниження зорово-конструктивної і виконавчої функцій, уваги і пам'яті. Не було встановлено статистично значимої різниці даних результатів від виду ЦВП.

### **ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ 3:**

1. Марштупа В. В. Клініко-неврологічні та нейропсихологічні характеристики цереброваскулярної патології у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, порівняно з групою контролю. Міжнародний неврологічний журнал. 2022;18(8):25-32. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.985>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи досліджуваних, проведено клінічне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольної групи; здійснено аналіз*



*і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

2. Марштупа В. В. Насонова Т. І. Аналіз нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із цереброваскулярним захворюванням і SARS-CoV-2 у порівнянні із пацієнтами без SARS-CoV-2. Міжнародний неврологічний журнал.2024;20(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1039>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи і підгрупи досліджуваних, проведено лабораторне і нейропсихологічне обстеження хворих відповідно до підгруп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

## РОЗДІЛ 4.

### РАННЯ ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНИХ І БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ЩО ПЕРЕНОСЯТЬ SARS-CoV-2 І ЇЇ КОРЕЛЯЦІЯ ІЗ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИМИ СТАТУСОМ

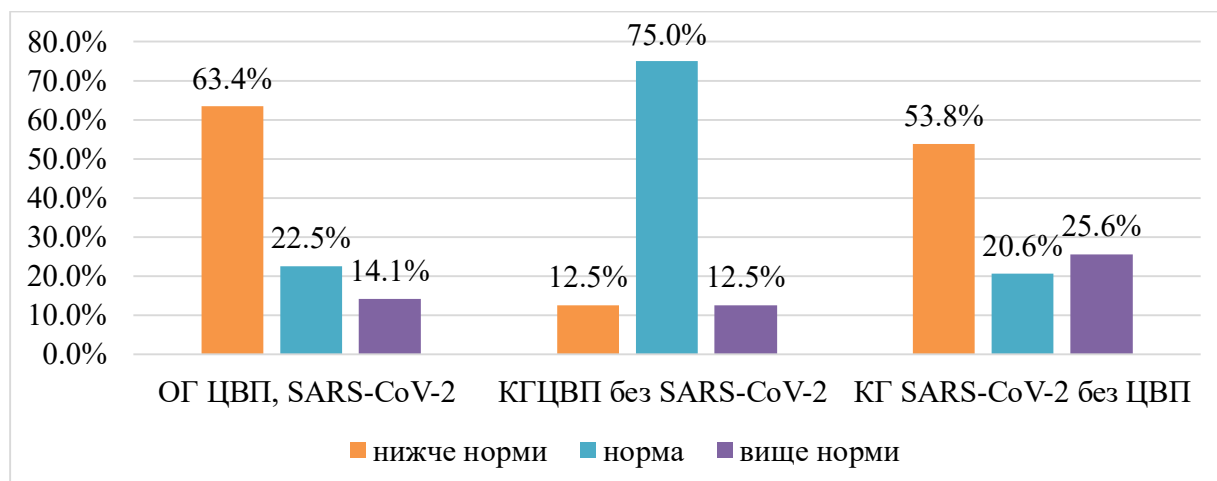
З метою з'ясування ранніх загальноклінічних і біохімічних лабораторних маркерів у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2 і закономірностей змін когнітивних функцій і психоемоційного статусу у залежності від виду ЦВП сформовано три підгрупи обстежених основної (ОГ<sub>ХІМ + ГХ із ЧК</sub>, ОГ<sub>ХІМ + ТІА</sub>, ОГ<sub>НПШ із МНД</sub>) і контрольної (КГ<sub>ХІМ + ГХ із ЧК</sub>, КГ<sub>ХІМ + ТІА</sub>, КГ<sub>НПШ із МНД</sub>) груп. Отримані результати порівняні між підгрупами, а також із КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>.

Усім пацієнтам ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> у межах стаціонарного лікування було проведено ПЛР-тест на виявлення РНК вірусу COVID-19, що підтвердив перенесення SARS-CoV-2. У пацієнтів КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> тест підтвердив відсутність інфікування.

Для всіх пацієнтів було визначено показники загального аналізу крові, коагулограми (фібриноген, ПТІ), Д-димеру, СРБ, альбуміну, феритину, ЛДГ, ПКТ. Серед показників загального аналізу крові до уваги взяли рівень гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, тромбоцитів, ШОЕ, співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів і тромбоцитів/лімфоцитів. ПКТ визначили 30 пацієнтам (15 – ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і по 7 – КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>).

Проаналізувавши дані гемоглобіну, були отримані наступні результати в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> Ме 117 [Q<sub>1</sub> 110; Q<sub>3</sub> 120], у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> Ме 130 [Q<sub>1</sub> 125,5; Q<sub>3</sub> 130], у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: Ме 112 [Q<sub>1</sub> 110; Q<sub>3</sub> 117].

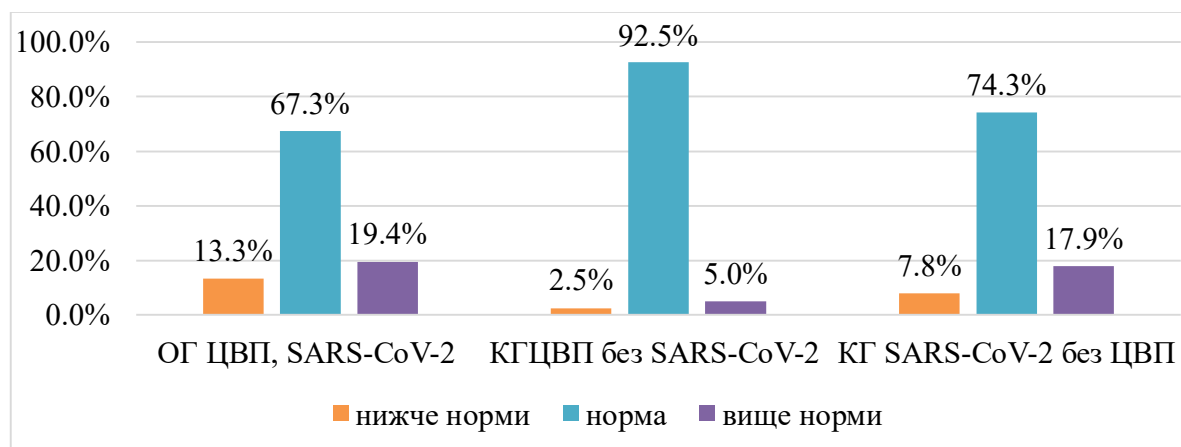
У більшості пацієнти основної групи і КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП показники гемоглобіну знаходились нижче норми (63,4% і 53,8% відповідно), у той час, як у КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2 75% підпадали під референтні значення (рис. 4.1).



**Рисунок 4.1. Розподіл рівня гемоглобіну у пацієнтів основної і контрольних груп**

За результатами аналізу кількості лейкоцитів у пацієнтів було отримано такі дані: в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> їхній показник становив Me 7,125 [Q<sub>1</sub> 5,76; Q<sub>3</sub> 9,75], у КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2 – Me 5,75 [Q<sub>1</sub> 4,25; Q<sub>3</sub> 7,15], у КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП: Me 6,0 [Q<sub>1</sub> 4,25; Q<sub>3</sub> 8,0].

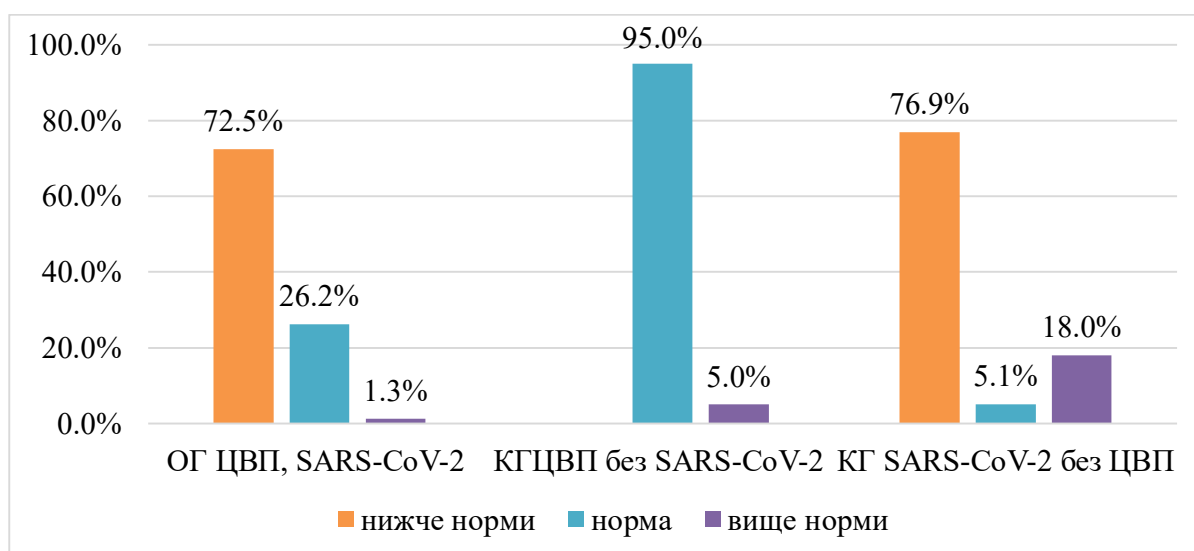
Проаналізовані дані свідчать, що у всіх трьох групах у більшості пацієнтів показник лейкоцитів знаходився у нормативних межах (рис. 4.2).



**Рисунок 4.2. Розподіл рівня лейкоцитів у пацієнтів основної і контрольних груп**

При аналізі даних, отриманих щодо кількості лімфоцитів, було виявлено: в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> показник становив Me 39,89 [Q<sub>1</sub> 16,3; Q<sub>3</sub> 22,4], у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> – Me 33,21 [Q<sub>1</sub> 29,4; Q<sub>3</sub> 35,7], у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: Me 14,0 [Q<sub>1</sub> 10,0; Q<sub>3</sub> 18,5].

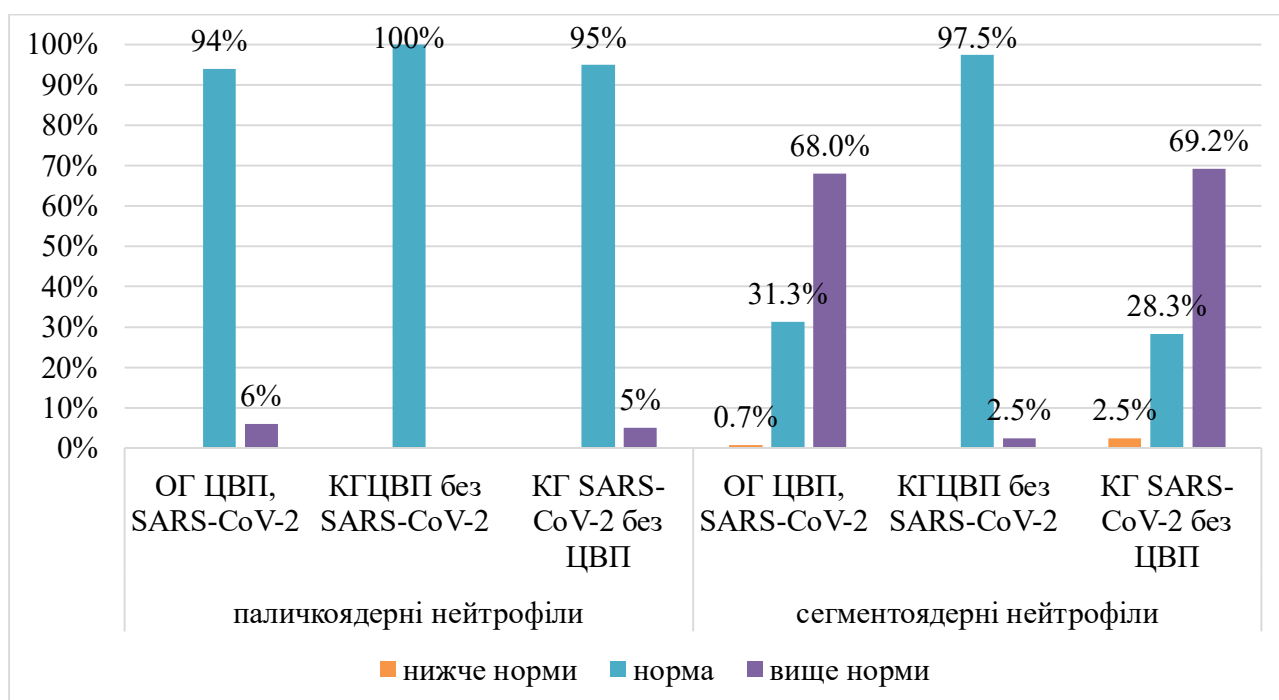
У більшості пацієнтів основної групи і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> значення лімфоцитів знаходились нижче норми (72,5% і 76,9% відповідно), у той час, як у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> 95% відповідали нормі (рис.4.3).



**Рисунок 4.3. Значення рівня лімфоцитів у пацієнтів основної і контрольних груп**

В ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> показник паличкоядерних нейтрофілів становив Me 2,0 [Q<sub>1</sub> 1,5; Q<sub>3</sub> 3,5], у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> – Me 1,4 [Q<sub>1</sub> 1,1; Q<sub>3</sub> 1,7], у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> - Me 2,0 [Q<sub>1</sub> 1,0; Q<sub>3</sub> 3,0]. В ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> показник сегментоядерних нейтрофілів був Me 78,0 [Q<sub>1</sub> 72,4; Q<sub>3</sub> 84,0], у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> – Me 57,4 [Q<sub>1</sub> 50,3; Q<sub>3</sub> 62,3], у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> - Me 78,0 [Q<sub>1</sub> 71,5; Q<sub>3</sub> 82,5].

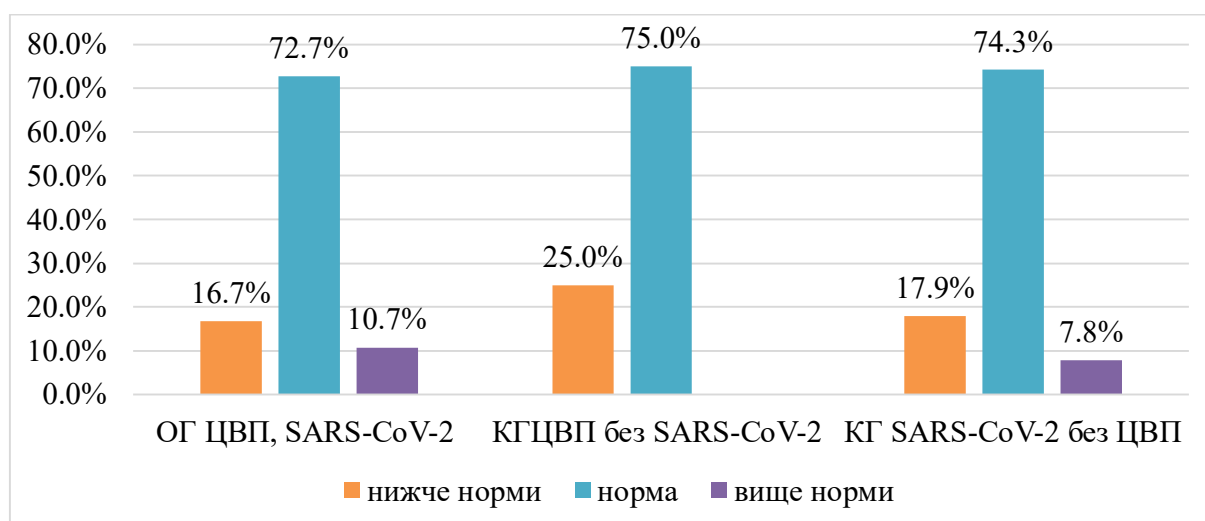
В усіх трьох групах показники паличкоядерних нейтрофілів знаходились у референтних межах, у той час, як в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> відзначалась сегментоядерна нейтрофілія на відміну від КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> (рис. 4.4).



**Рисунок 4.4. Значення показників паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів у пацієнтів основної і контрольних груп**

При аналізі даних тромбоцитів у пацієнтів OG<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> становив Me 231,01 [Q<sub>1</sub> 190,0; Q<sub>3</sub> 270,0], у пацієнтів KG<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> – Me 173,5 [Q<sub>1</sub> 148,6; Q<sub>3</sub> 210,6], у KG<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: Me 220,0 [Q<sub>1</sub> 175,0; Q<sub>3</sub> 265,5].

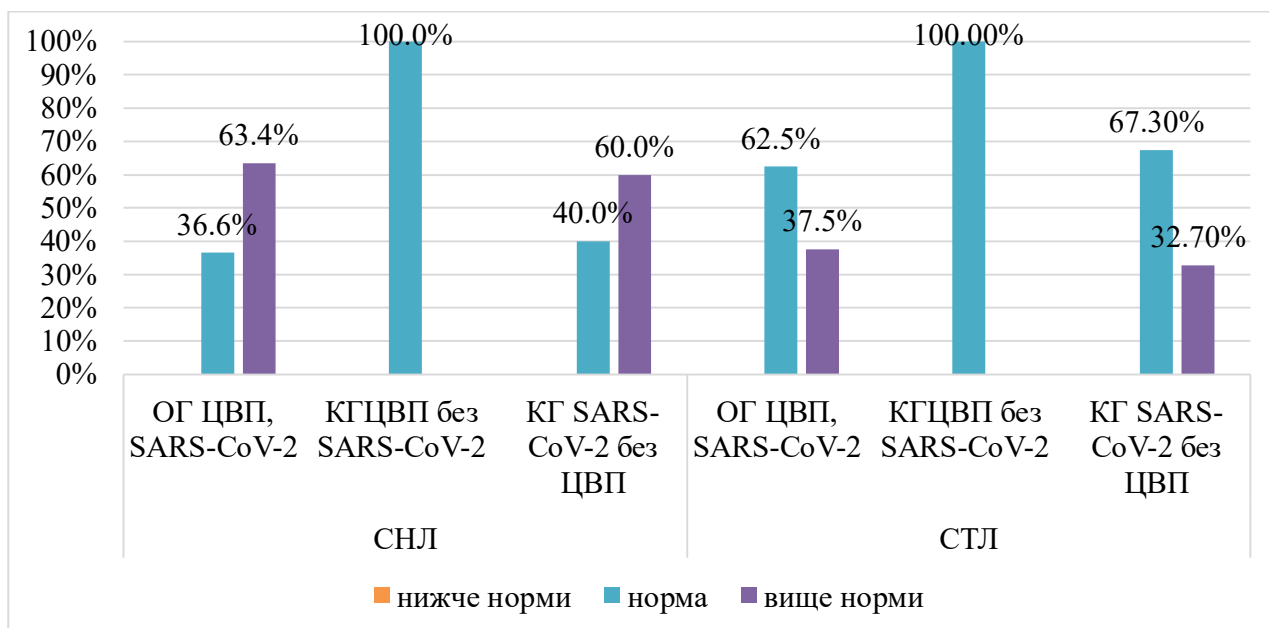
Рівень тромбоцитів у всіх трьох групах знаходився у референтних межах у більшості обстежених (рис. 4.5).



**Рисунок 4.5. Розподіл рівня тромбоцитів у пацієнтів основної і контрольних груп**

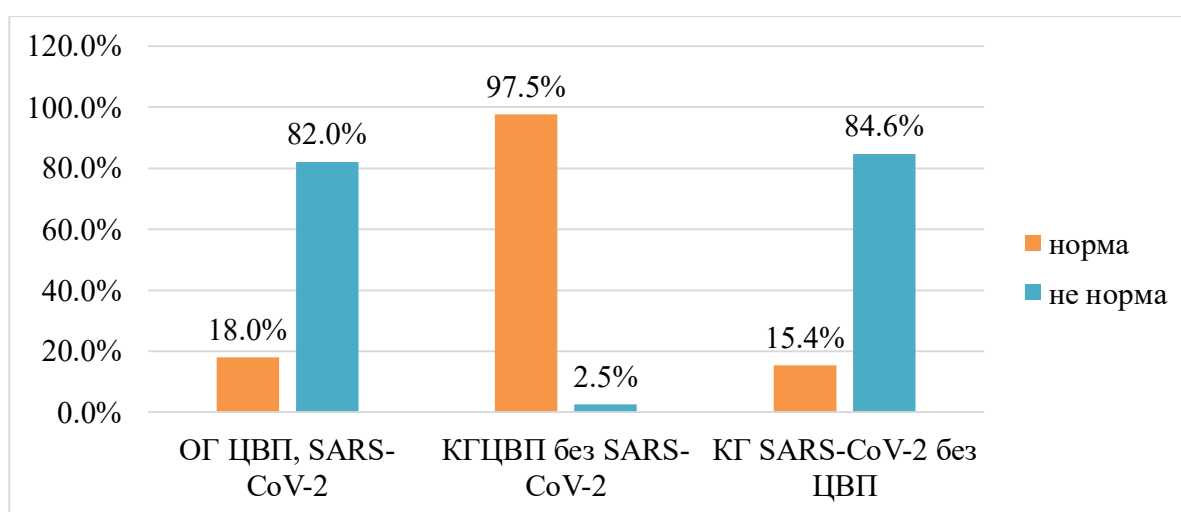
Враховуючи значення лімфоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів, було проаналізовано співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів і тромбоцитів/лімфоцитів, як потенційних маркерів вираженості запальних змін при SARS-CoV-2. У пацієнтів ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> показник СНЛ досягав Ме 3,15 [Q<sub>1</sub> 2,75; Q<sub>3</sub> 3,20], СТЛ Ме 164,8 [Q<sub>1</sub> 135,4; Q<sub>3</sub> 188,9], у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> СНЛ - Ме 1,87 [Q<sub>1</sub> 1,32; Q<sub>3</sub> 2,15], СТЛ - Ме 85,9 [Q<sub>1</sub> 72,3; Q<sub>3</sub> 98,5], КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: СНЛ - Ме 2,90 [Q<sub>1</sub> 2,24; Q<sub>3</sub> 2,88], СТЛ - Ме 147,5 [Q<sub>1</sub> 138,4; Q<sub>3</sub> 164,9].

У більшості пацієнтів основної групи і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> значення СНЛ знаходились вище норми (63,4% і 60,0% відповідно), у той час, як у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> 100% відповідали нормі (рис. 4.6).



**Рис.4.6. Розподіл рівня СНЛ та СТЛ у пацієнтів основної і контрольних груп**

У пацієнтів ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> показник ШОЕ досягав Ме 28,0 [Q<sub>1</sub> 26,25; Q<sub>3</sub> 29,75], КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> – Ме 6,3 [Q<sub>1</sub> 4,05; Q<sub>3</sub> 9,35], КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> - Ме 25 [Q<sub>1</sub> 16,5; Q<sub>3</sub> 40]. В ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> відзначалось підвищення рівня ШОЕ у більшості випадків, у той час, як у пацієнтів КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> залишалось у межах нормативних значень (рис. 4.7).

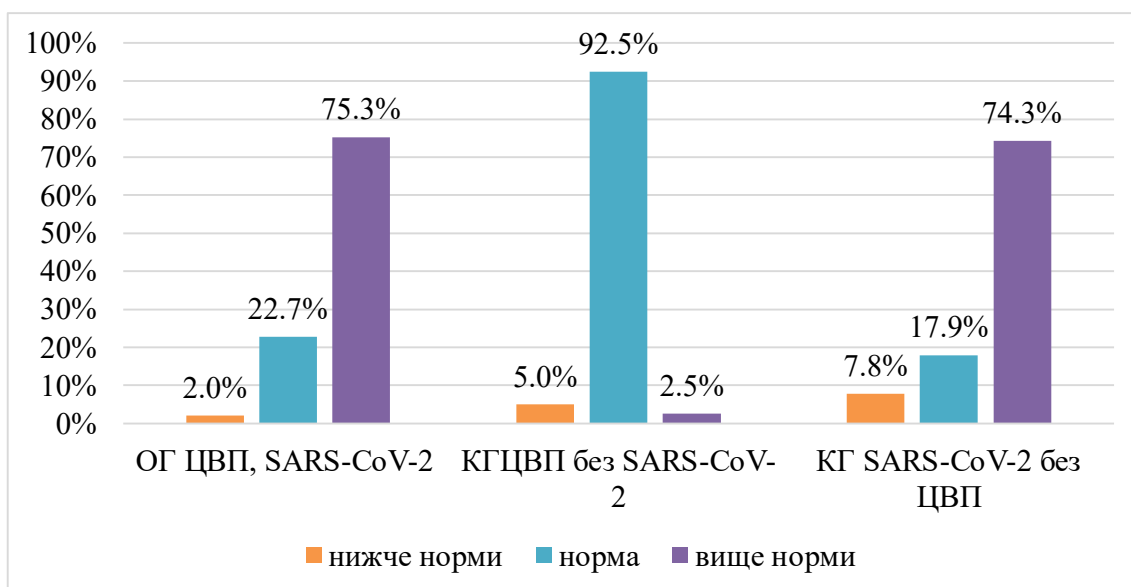


**Рисунок 4.7. Значення показника ШОЕ у пацієнтів основної і контрольних груп**

Особлива увага у даній дисертаційній роботі надавалася дослідженню згортання крові, під час якого було виділено три основні показники: фібриноген, ПТІ і Д-димер, як маркери гіперкоагуляції і ризику утворення тромбоутворення.

Було встановлено, що у пацієнтів основної групи показник фібриногену досягнув значення Me 4,300 [Q<sub>1</sub> 3,900; Q<sub>3</sub> 4,150], у пацієнтів КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2 – Me 3,400 [Q<sub>1</sub> 2,876; Q<sub>3</sub> 3,700], КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП Me 5,0 [Q<sub>1</sub> 3,75; Q<sub>3</sub> 6,2].

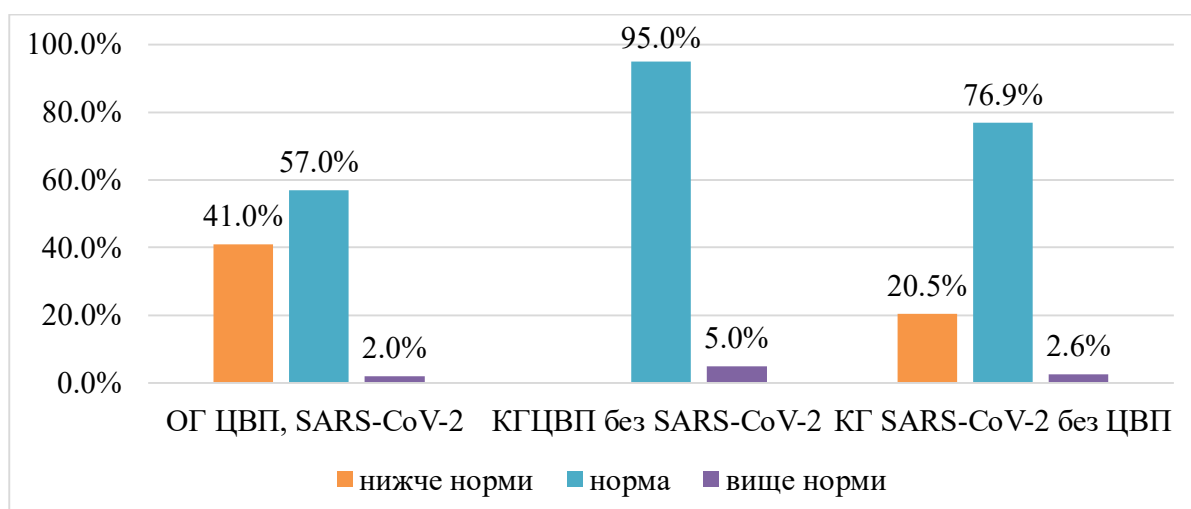
У більшості пацієнтів основної групи і КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП значення фібриногену знаходились вище норми (75,3% і 74,3% відповідно), у той час, як у КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2 92,5% відповідали нормі (рис. 4.8).



**Рисунок 4.8. Значення показника фібриногену у пацієнтів основної і контрольних груп**

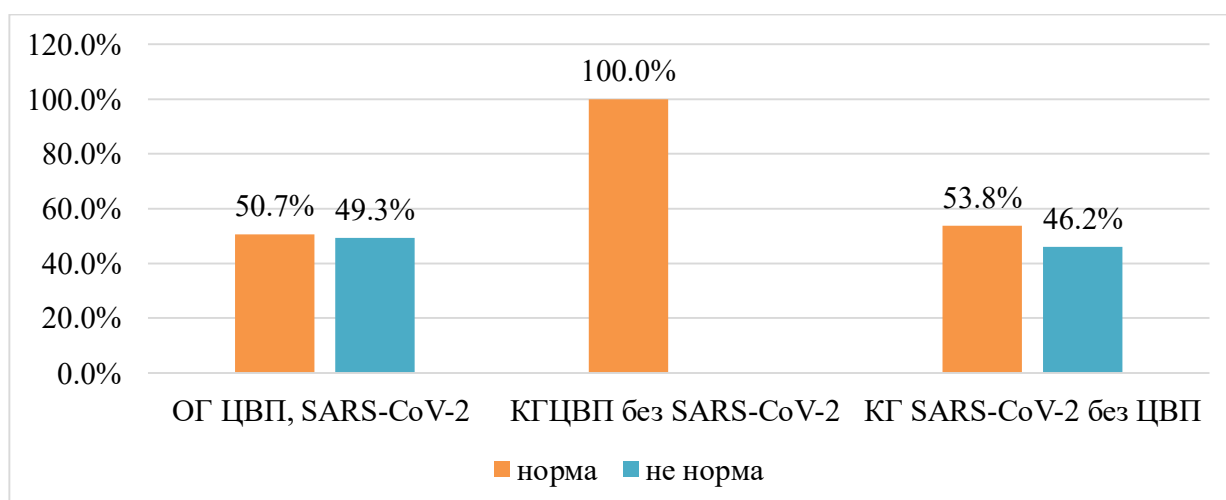
Показник ПТІ у пацієнтів основної групи був Me 108,0 [Q<sub>1</sub> 89,0; Q<sub>3</sub> 120,0], у пацієнтів КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2 – Me 96,3 [Q<sub>1</sub> 67,0; Q<sub>3</sub> 112,0], у КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП – Me 83,0 [Q<sub>1</sub> 76,0; Q<sub>3</sub> 89,0]. Рівень ПТІ у всіх трьох групах знаходився у референтних межах у більшості кількості обстежених (рис. 4.9).





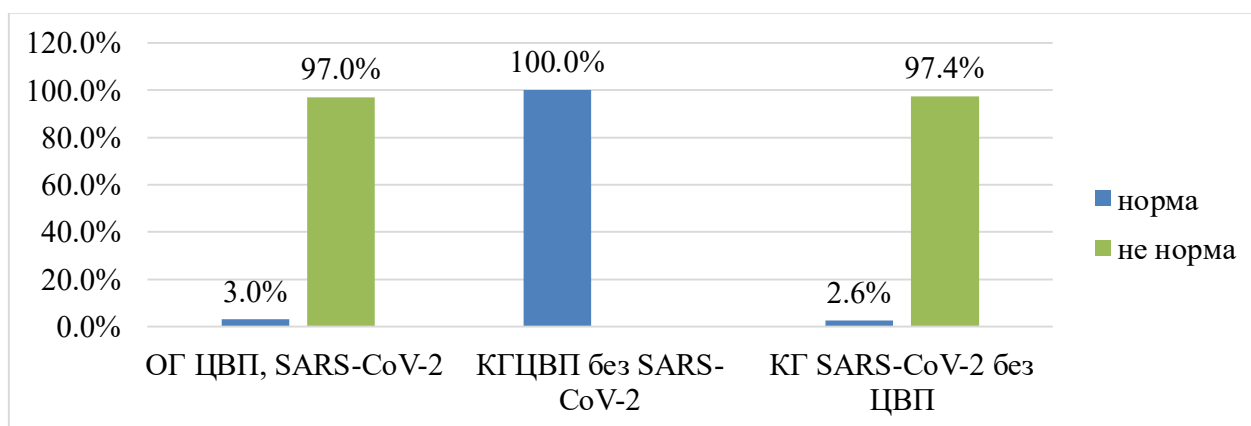
**Рисунок 4.9. Значення показника ПТІ у пацієнтів основної і контрольних груп**

У пацієнтів основної групи показник Д-димеру становив Ме 0,648 [Q<sub>1</sub> 0,425; Q<sub>3</sub> 0,780], у пацієнтів КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> – Ме 0,453 [Q<sub>1</sub> 0,288; Q<sub>3</sub> 0,636], у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> - Ме 1,0 [Q<sub>1</sub> 0,3; Q<sub>3</sub> 0,945]. У пацієнтів основної групи і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> значення Д-димеру відповідало приблизно одному розподілу між нормою і ненормою, у той час, як у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> 100,0 % відповідали нормі (рис. 4.10).



**Рисунок 4.10. Значення показника Д-димеру у пацієнтів основної і контрольних груп**

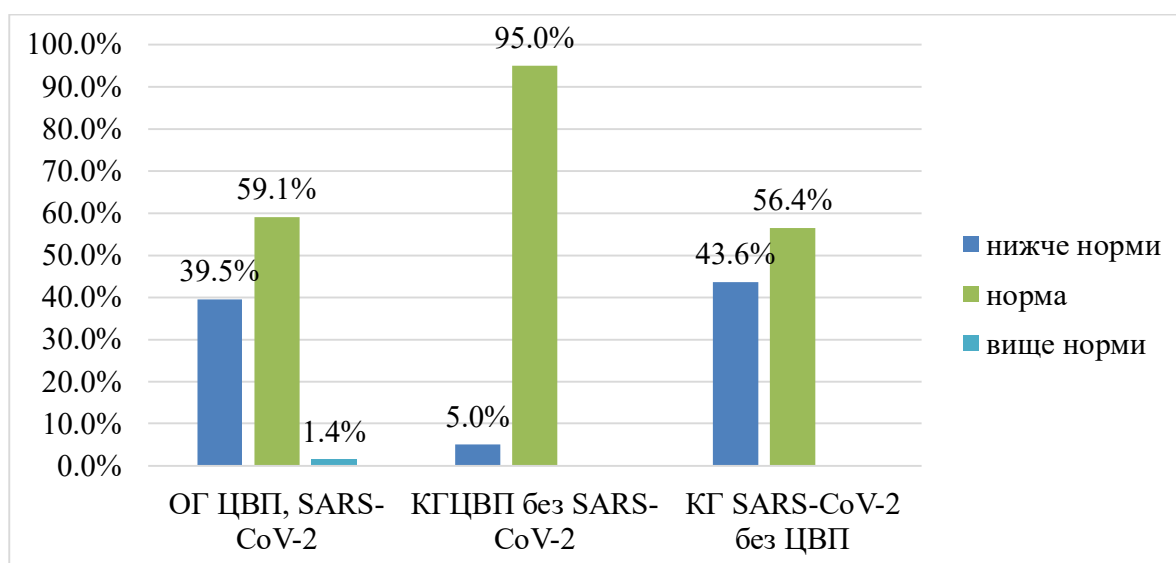
У пацієнтів основної групи показник СРБ становив Ме 6,67 [Q<sub>1</sub> 4,23; Q<sub>3</sub> 8,14], у пацієнтів КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> – Ме 4,28 [Q<sub>1</sub> 3,22; Q<sub>3</sub> 6,55], у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> - Ме 48,0 [Q<sub>1</sub> 12,0; Q<sub>3</sub> 192,0]. В абсолютній більшості пацієнтів показник СРБ в основній і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> знаходився у межах «вище норми», у той час, як у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> його значення не виходило за референтні межі (рис.4.11).



**Рисунок 4.11. Значення показника СРБ у пацієнтів основної і контрольних груп**

Проаналізувавши дані альбуміну, були отримані наступні результати в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub>: Ме 32,0 [Q<sub>1</sub> 31,0; Q<sub>3</sub> 33,0], у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub>: Ме 40,0 [Q<sub>1</sub> 37,5; Q<sub>3</sub> 40,0], у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: Ме 32,0 [Q<sub>1</sub> 30,0; Q<sub>3</sub> 33,0].

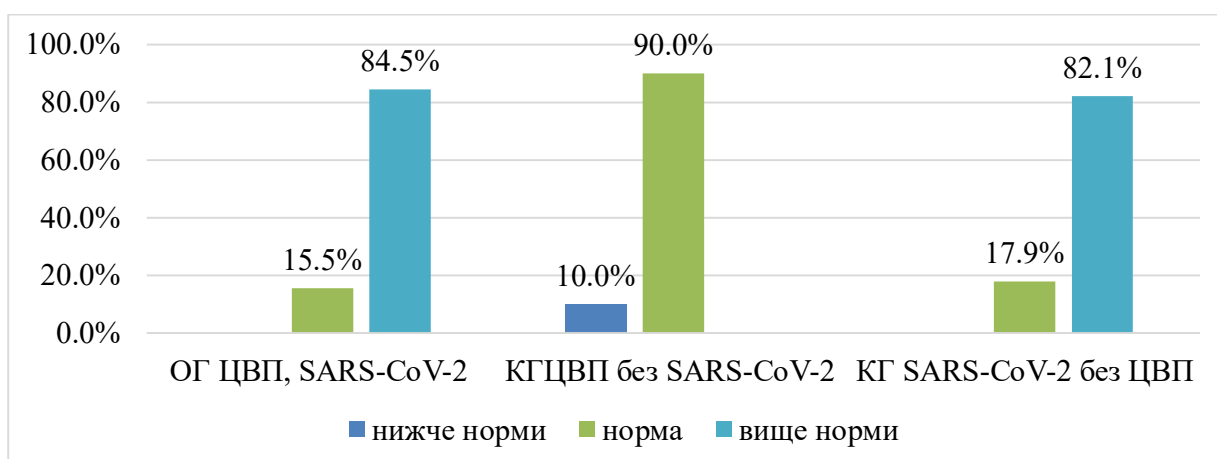
У більшості пацієнтів основної і контрольних груп показники альбуміну знаходилися у межах референтних значень (рис. 4.12).



**Рисунок 4.12. Значення показника альбуміну у пацієнтів основної і контрольних груп**

Отримані результати феритину в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub>: Me 190,5 [Q<sub>1</sub> 177,3; Q<sub>3</sub> 201,4] для чоловіків і Me 188 [Q<sub>1</sub> 166; Q<sub>3</sub> 197] для жінок, у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub>: Me 124,2 [Q<sub>1</sub> 116,6; Q<sub>3</sub> 151,7] для чоловіків і Me 112 [Q<sub>1</sub> 104,5; Q<sub>3</sub> 128,34] для жінок, у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: Me 167 [Q<sub>1</sub> 149; Q<sub>3</sub> 176] для чоловіків і Me 153 [Q<sub>1</sub> 143; Q<sub>3</sub> 168] для жінок.

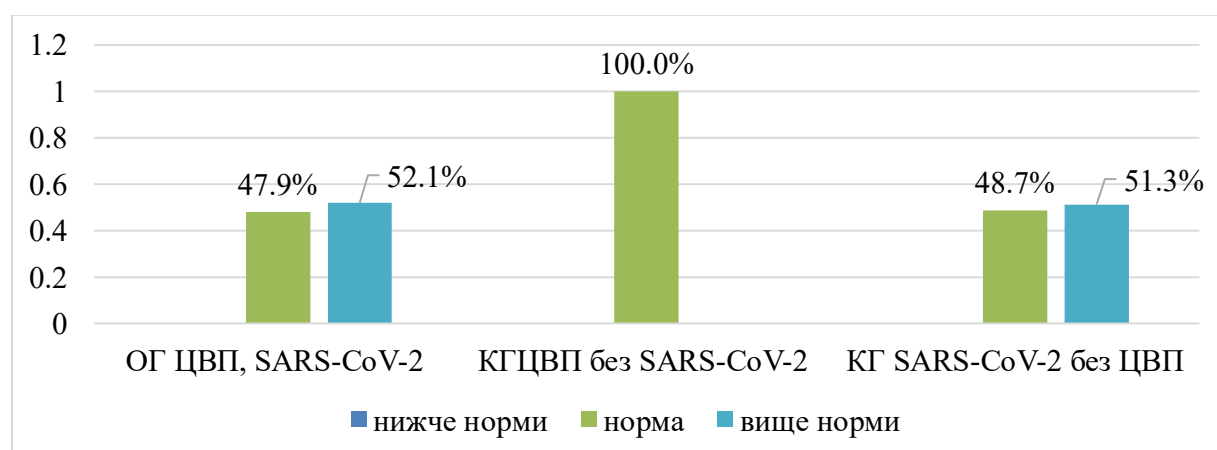
В абсолютній більшості пацієнтів показник феритину в основній і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> знаходився у межах «вище норми», у той час, як у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> його значення знаходилося у референтних межах (рис.4.13).



**Рисунок 4.13. Значення показника феритину у пацієнтів основної і контрольних груп**

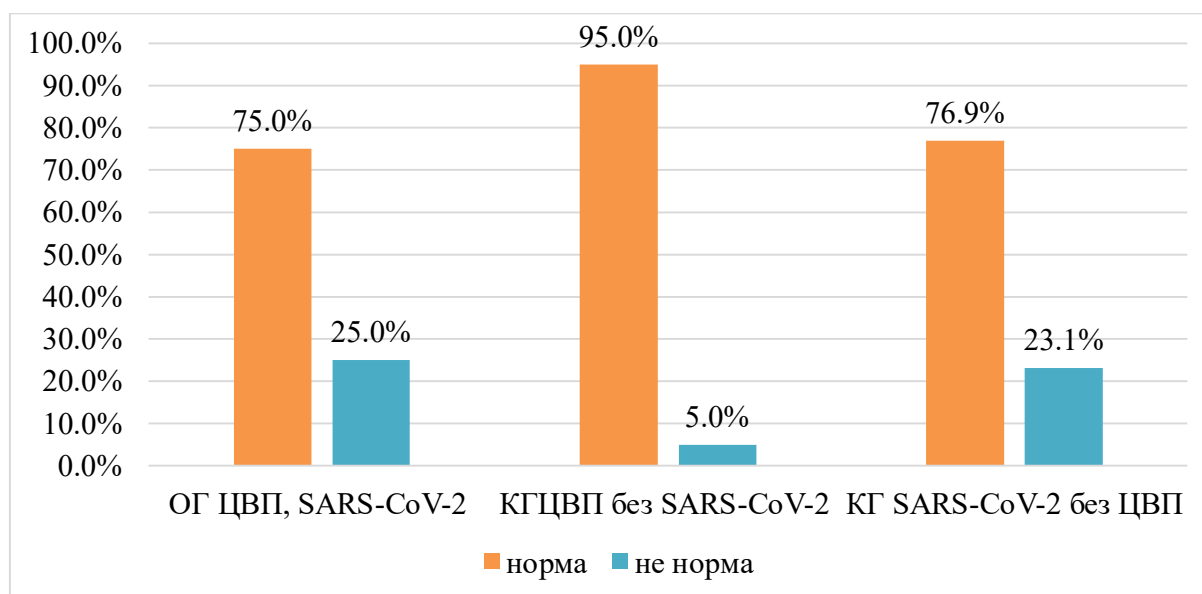
Проаналізувавши результати рівня ЛДГ отримано наступні дані в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub>: Me 380 [Q<sub>1</sub> 300; Q<sub>3</sub> 400], у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub>: Me 150 [Q<sub>1</sub> 105; Q<sub>3</sub> 200], у КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: Me 300 [Q<sub>1</sub> 300; Q<sub>3</sub> 401].

У пацієнтів основної групи і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> рівень ЛДГ відповідав приблизно одному розподілу між нормою і ненормою, у той час, як у КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> 100,0 % відповідали нормі (рис. 4.14).



**Рисунок 4.14. Значення показника ЛДГ у пацієнтів основної і контрольних груп**

У пацієнтів основної групи показник ПКТ був  $Me\ 0,16$  [ $Q_1\ 0,08$ ;  $Q_3\ 0,18$ ], у пацієнтів  $КГ_{ЦВП\ без\ SARS-CoV-2}$  –  $Me\ 0,11$  [ $Q_1\ 0,03$  ;  $Q_3\ 0,15$ ], у  $КГ_{SARS-CoV-2\ без\ ЦВП}$  -  $Me\ 0,075$  [ $Q_1\ 0,06$  ;  $Q_3\ 0,083$ ]. Згідно отриманих даних рівень ПКТ у всіх трьох групах знаходився в більшості досліджених у референтних межах (рис. 4.15).



**Рисунок 4.15. Значення показника ПКТ у пацієнтів основної і контрольних груп**

Порівнюючи отримані результати за критерієм Стюдента, встановлено наявність достовірних відмінностей у лабораторних показниках крові між групами  $ОГ_{ЦВП, SARS-CoV-2}$  і  $КГ_{SARS-CoV-2\ без\ ЦВП}$  та відсутність таких відмінностей між групами  $ОГ_{ЦВП, SARS-CoV-2}$  і  $КГ_{ЦВП\ без\ SARS-CoV-2}$  (таб. 4.1, таб.4.2).

**Таблиця 4.1. — Порівняльний аналіз показників загального аналізу крові в**

$ОГ_{ЦВП, SARS-CoV-2}$  і  $КГ_{ЦВП\ без\ SARS-CoV-2}$

Показники	$ОГ_{ЦВП, SARS-CoV-2}$			$КГ_{ЦВП\ без\ SARS-CoV-2}$			t
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
<b>Гемоглобін</b>	117,0	110,0	120	130	125,5	130	1,67
<b>Лейкоцити</b>	7,125	5,76	9,75	5,75	4,25	7,15	<b>3,18**</b>

<b>Лімфоцити</b>	39,89	36,3	42,4	33,21	29,4	35,7	<b>3,83**</b>
<b>Паличкоядерні нейтрофіли</b>	2,0	1,5	3,5	1,4	1,1	1,7	<b>2,33*</b>
<b>Сегментоядерні нейтрофіли</b>	78,0	72,4	84,0	57,4	50,3	62,3	<b>2,29*</b>
<b>Тромбоцити</b>	231,01	190,0	270,0	173,5	148,6	210,6	<b>2,86**</b>
<b>СНЛ</b>	3,15	2,75	3,20	1,87	1,32	2,15	0,17
<b>СТЛ</b>	164,28	135,4	188,9	85,9	72,3	98,5	<b>3,97***</b>
<b>ШОЕ</b>	28,0	25,25	29,75	24,3	17,05	27,35	2,17*
<b>Фібриноген</b>	4,300	3,900	4,150	3,400	2,876	3,700	<b>2,53*</b>
<b>Д-димер</b>	0,649	0,425	0,780	0,453	0,288	0,636	<b>2,11*</b>
<b>ПТІ</b>	108,0	89,0	120,	96,3	67,0	112,0	<b>3,17**</b>
<b>СРБ</b>	6,67	4,23	8,14	4,28	3,22	6,55	<b>2,97**</b>
<b>Альбумін</b>	32,0	31,0	33,0	40,0	37,5	40,0	0,15
<b>Феритин</b>	175,5	152,0	404,0	150,0	105,0	200,0	<b>3,22**</b>
<b>ЛДГ</b>	380,0	300,0	400,0	300,0	250,0	320,0	<b>2,46*</b>
<b>ПКт</b>	0,16	0,08	0,18	0,11	0,03	0,15	<b>2,64*</b>
<i>Примітка: * - показники t при <math>p \leq 0,05</math>, ** - показники t при <math>p \leq 0,01</math>, *** показники t при <math>p \leq 0,001</math>. <math>t=1,96</math> (<math>p \leq 0,05</math>), <math>t=2,58</math> (<math>p \leq 0,01</math>), <math>t=3,29</math> (<math>p \leq 0,001</math>)</i>							

Виявлено, що існують статистичні достовірні відмінності між групами пацієнтів. Вони чітко засвідчують, що у групі пацієнтів, які мали захворювання на SARS-CoV-2, статистично підтверджено вихід за межі референтних значень лабораторних показників. Зокрема, це стосується показників лейкоцитів ( $t=3,18$ ,  $p \leq 0,01$ ), лімфоцитів ( $t=3,83$ ,  $p \leq 0,001$ ), паличкоядерних нейтрофілів ( $t=2,33$ ,  $p \leq 0,05$ ), сегментоядерних нейтрофілів ( $t=2,29$ ,  $p \leq 0,05$ ), тромбоцитів ( $t=2,86$ ,  $p \leq 0,01$ ), СТЛ ( $t=3,97$ ,  $p \leq 0,001$ ) ШОЕ ( $t=2,17$ ,  $p \leq 0,05$ ), фібриногену ( $t=2,53$ ,  $p \leq 0,05$ ), ПТІ ( $t=3,17$ ,  $p \leq 0,01$ ), Д-димеру ( $t=2,11$ ,  $p \leq 0,05$ ), СРБ ( $t=2,97$ ,  $p \leq 0,01$ ), феритину ( $t=3,22$ ,  $p \leq 0,01$ ), ЛДГ ( $t=2,46$ ,  $p \leq 0,05$ ) і ПКт ( $t=2,64$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 4.2. — Порівняльний аналіз показників загального аналізу крові в

ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>

Показники	ОГ <sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub>			КГ <sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>			t
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
Гемоглобін	117,0	110,0	120	112,0	110,0	117,0	0,11
Лейкоцити	7,125	5,76	9,75	6,0	4,75	8,0	0,08
Лімфоцити	39,89	36,3	42,4	4,0	10,0	18,5	0,11
Паличкоядерні нейтрофіли	2,0	1,5	3,5	2,0	1,0	3,0	0,04
Сегментоядерні нейтрофіли	78,0	72,4	84,0	78,0	71,5	82,5	0,06
Тромбоцити	231,01	190,0	270,0	220	175	265,5	0,01
СНЛ	3,15	2,75	3,20	2,70	2,24	2,88	1,12
СТЛ	164,28	135,4	188,9	147,5	138,4	164,9	0,25
ШОЕ	28,0	25,25	29,75	25,0	16,5	40,0	0,38
Фібриноген	4,300	3,900	4,150	5,0	3,75	6,2	0,06
Д-димер	0,648	0,425	0,780	1,0	0,3	0,945	0,81
ПТІ	108,0	89,0	120,	83,0	76,0	89,0	0,63
СРБ	6,67	4,23	8,14	48,0	12,0	192,0	1,10
Альбумін	32,0	31,0	33,0	32,0	30,0	33,0	0,95
Феритин	175,5	152,0	404,0	180,0	160,0	306,0	1,01
ЛДГ	380,0	300,0	400,0	300,0	300,0	401	0,09
ПКт	0,16	0,08	0,18	0,075	0,06	0,083	0,042

*Примітка: \* - показники t при  $p \leq 0,05$ , \*\* - показники t при  $p \leq 0,01$*

За даними таблиці бачимо, що статистично значимих відмінностей у показниках між групами ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> ( $p \geq 0,05$ ).

У результаті проведеного кореляційного аналізу між показниками нейропсихологічних функцій з лабораторними показниками пацієнтів основної групи не було знайдено статистично значущого кореляційного зв'язку між значенням ШОЕ, тромбоцитів, лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, ПТІ, фібриногену, СРБ та показниками нейропсихологічних функцій. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між значеннями показників шкали МоСа і рівнем лейкоцитів ( $r=0,477$ ,  $p \leq 0,01$ ), рівнем феритину і тривогою ( $r=0,658$ ,  $p \leq 0,01$ ), а також рівнем ЛДГ і тривогою ( $r=0,593$ ,  $p \leq 0,01$ ). Крім того, виявлено зворотний кореляційний зв'язок між балом за

шкалою MMSE і прокальцитоніном ( $r=-0,622$ ,  $p\leq 0,01$ ), рівнем гемоглобіну і тривогою ( $r=-0,712$ ,  $p\leq 0,01$ ), депресією ( $r=-0,644$ ,  $p\leq 0,05$ ), втомуою ( $r=0,694$ ,  $p\leq 0,01$ ) (таб. 4.3).

Таблиця 4.3. - Кореляційний аналіз між показниками нейропсихологічних функцій з лабораторними показниками пацієнтів ОГ<sub>ЦВП</sub>, SARS-CoV-2

	<b>MMSE</b>	<b>MoCa</b>	<b>FAB</b>	<b>BAI</b>	<b>HDRS</b>	<b>FAS</b>
<b>Гемоглобін</b>	0,085	0,209	0,104	<b>-0,712**</b>	<b>-0,644*</b>	<b>-0,694**</b>
<b>Лейкоцити</b>	0,146	<b>0,477**</b>	0,107	0,001	-0,055	0,036
<b>Лімфоцити</b>	-0,016	-0,066	0,219	0,015	-0,016	0,082
<b>Паличкоядерні нейтрофіли</b>	-0,012	0,015	0,117	-0,042	-0,060	0,116
<b>Сегментоядерні нейтрофіли</b>	0,118	0,097	0,048	0,119	0,217	0,281
<b>Тромбоцити</b>	-0,113	0,007	0,115	0,111	0,041	0,149
<b>СНЛ</b>	-0,011	0,-51	0,085	0,116	0,042	0,219
<b>СТЛ</b>	0,108	0,016	0,044	0,114	0,051	0,198
<b>ШОЕ</b>	-0,096	0,091	0,302	0,064	0,102	0,348
<b>Фібриноген</b>	-0,024	-0,020	0,390	0,081	-0,058	0,117
<b>ПТІ</b>	-0,063	0,048	0,063	0,025	-0,148	0,032
<b>Д-димер</b>	0,116	0,022	0,071	0,109	0,054	0,265
<b>СРБ</b>	-0,015	-0,038	0,058	-0,014	-0,140	0,201
<b>Альбумін</b>	0,029	0,005	0,108	0,118	0,096	0,275
<b>Феритин</b>	0,018	0,203	0,113	<b>0,658**</b>	0,115	0,092
<b>ЛДГ</b>	0,038	0,189	0,129	<b>0,593**</b>	0,101	0,116
<b>ПКт</b>	<b>-0,622**</b>	-0,240	0,032	0,067	0,212	0,015

*Примітка: \* - кореляція значима на рівні  $p\leq 0,01$  (двостороння), \*\* - кореляція значима на рівні  $p\leq 0,05$  (двостороння)*

У групі КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2 кореляційних зв'язків між показниками нейропсихологічних функцій з лабораторними показниками не виявлено (таб.4.4).



Таблиця 4.4. - Кореляційний аналіз між показниками нейропсихологічних функцій з лабораторними показниками пацієнтів КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2

	<b>MMSE</b>	<b>MoCa</b>	<b>FAB</b>	<b>BAI</b>	<b>HDRS</b>	<b>FAS</b>
<b>Гемоглобін</b>	-,174	0,031	0,071	0,535	-0,237	-0,176
<b>Лейкоцити</b>	-0,106	0,010	0,27	0,061	-0,194	-0,128
<b>Лімфоцити</b>	,276	0,035	0,061	0,39	,031	,312
<b>Паличкоядерні нейтрофіли</b>	0,014	-0,237	-0,194	0,331	00,41	0,054
<b>Сегментоядерні нейтрофіли</b>	0,019	-0,176	-00,128	0,312	0,654	00,114
<b>Тромбоцити</b>	0,064	-0,238	-0,160	0,352	0,755	0,028
<b>СНЛ</b>	0,092	-0,242	-0,179	0,369	0,897	0,088
<b>СТЛ</b>	0,380	-0,137	-00,062	0,263	0,511	0,025
<b>ШОЕ</b>	-0,242	-0,179	0,369	0,897	0,880	0,019
<b>Фібриноген</b>	-0,137	-0,064	0,263	0,511	0,025	0,046
<b>ПТІ</b>	-0,137	-0,064	0,263	0,511	0,025	0,060
<b>Д-димер</b>	-0,266	-0,256	-0,240	-0,193	-0,214	-0,295
<b>СРБ</b>	-0,390	-0,018	-0,486	-0,064	-0,063	-0,019
<b>Альбумін</b>	0,088	0,047	0,090	0,051	0,6087	0,048
<b>Феритин</b>	0,039	0,048	0,034	0,6046	0,048	0,002
<b>ЛДГ</b>	0,037	0,052	0,062	0,091	0,077	0,112
<b>ПКТ</b>	0,106	0,127	0,063	0,023	0,011	0,182
<i>Примітка: * - кореляція значима на рівні <math>p \leq 0,01</math> (двостороння), ** - кореляція значима на рівні <math>p \leq 0,05</math> (двостороння)</i>						

У групі КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП кореляційних зв'язків між показниками нейропсихологічних функцій з лабораторними показниками не виявлено (таб.4.5).

Таблиця 4.5. - Кореляційний аналіз між показниками нейропсихологічних функцій з лабораторними показниками пацієнтів КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП

	<b>MMSE</b>	<b>MoCa</b>	<b>FAB</b>	<b>BAI</b>	<b>HDRS</b>	<b>FAS</b>
<b>Гемоглобін</b>	0,191	0,310	0,035	0,055	0,031	-0,296
<b>Лейкоцити</b>	-0,219	-0,324	0,113	0,131	0,136	0,140
<b>Лімфоцити</b>	0,307	0,115	0,305	0,003	-0,008	-,3064
<b>Паличкоядерні</b>	0,070	0,081	-0,042	0,030	-0,085	-0,346

нейтрофіли						
Сегментоядерні нейтрофіли	-0,066	0,028	0,347	-0,111	-0,146	-0,213
Тромбоцити	-0,120	0,105	-0,171	-0,258	-0,067	0,068
СНЛ	0,045	0,082	0,014	-0,029	0,307	0,058
СТЛ	0,317	-0,039	0,035	0,200	0,026	-0,271
ШОЕ	0,083	0,242	0,258	-0,039	-0,107	-0,276
Фібриноген	0,018	0,228	-0,083	-0,012	-0,188	-0,129
ПТІ	0,147	0,144	0,232	0,083	0,054	-0,260
Д-димер	-0,120	0,045	0,317	0,083	0,018	0,147
СРБ	0,105	0,082	-0,039	0,242	0,228	0,144
Альбумін	-0,171	0,014	0,035	0,258	-0,083	0,232
Феритин	-0,258	-0,029	0,200	-0,039	-0,012	0,083
ЛДГ	-0,067	0,307	0,026	-0,107	-0,188	0,054
ПКт	0,068	0,058	-0,271	-0,276	-0,129	-0,260
Примітка: * - кореляція значима на рівні $p \leq 0,01$ (двостороння), ** - кореляція значима на рівні $p \leq 0,05$ (двостороння)						

Додатково був проведений аналіз між окремими доменами тесту МоСа і лабораторними показниками. У результаті даного кореляційного аналізу встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником лейкоцитів і EIS ( $r=0,738$ ,  $p \leq 0,01$ ), а також лейкоцитів і VIS ( $r=0,692$ ,  $p \leq 0,01$ ) (таб.4.6).

Таблиця 4.6. - Кореляційний аналіз між показниками окремих доменів МоСа з лабораторними показниками пацієнтів основної групи

	EIS	VIS	LIS	AIS	OIS	MIS
Гемоглобін	0,083	0,242	0,258	-0,039	-0,107	-0,276
Лейкоцити	<b>0,738**</b>	0,93	<b>0,692**</b>	0,116	0,095	0,067
Лімфоцити	0,094	0,065	-0,020	0,091	-0,181	0,041
Паличкоядерні нейтрофіли	0,621	0,732	0,918	0,632	0,340	0,830
Сегментоядерні нейтрофіли	0,211	0,064	0,105	0,114	0,085	0,119
Тромбоцити	-0,033	0,193	-0,018	-0,202	-0,014	-0,179

<b>СНЛ</b>	0,002	0,307	0,924	0,284	0,941	0,343
<b>СТЛ</b>	-0,288	0,070	0,238	0,115	-0,245	-0,069
<b>ШОЕ</b>	0,141	-0,288	-0,023	-0,133	0,029	0,084
<b>Фібриноген</b>	0,456	0,123	0,902	0,483	0,881	0,93
<b>ПТІ</b>	0,112	0,194	0,205	0,105	0,207	0,187
<b>Д-димер</b>	0,002	0,070	-0,192	-0,333	0,327	0,072
<b>СРБ</b>	0,093	0,044	0,310	0,072	0,078	0,705
<b>Альбумін</b>	-0,023	-0,192	0,213	0,004	0,126	0,150
<b>Феритин</b>	-0,058	0,238	0,213	0,025	0,031	-0,167
<b>ЛДГ</b>	0,761	0,206	0,258	0,896	0,872	0,379
<b>ПКт</b>	0,103	0,096	0,048	0,012	0,216	0,188
<i>Примітка: * - кореляція значима на рівні <math>p \leq 0,01</math> (двостороння), ** - кореляція значима на рівні <math>p \leq 0,05</math> (двостороння)</i>						

У групі КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2 зв'язку між показниками окремих доменів МоСа з лабораторними показниками пацієнтів не виявлено (таб.4.7).

Таблиця 4.7. - Кореляційний аналіз між показниками окремих доменів МоСа з лабораторними показниками пацієнтів КГ<sub>ЦВП</sub> без SARS-CoV-2

	<b>EIS</b>	<b>VIS</b>	<b>LIS</b>	<b>AIS</b>	<b>OIS</b>	<b>MIS</b>
<b>Гемоглобін</b>	0,091	-0,005	-0,100	-0,141	0,471	-0,050
<b>Лейкоцити</b>	-0,020	0,185	0,120	-0,222	0,377	-0,167
<b>Лімфоцити</b>	0,012	0,020	-0,128	-0,143	0,058	-0,021
<b>Паличкоядерні нейтрофіли</b>	0,049	0,003	0,501	0,451	0,061	0,014
<b>Сегментоядерні нейтрофіли</b>	0,039	0,154	0,232	0,145	-0,213	0,069
<b>Тромбоцити</b>	0,030	0,017	0,217	0,444	0,258	0,715
<b>СНЛ</b>	0,298	-0,319	-0,070	0,289	-0,130	0,171
<b>СТЛ</b>	0,109	0,085	0,715	0,121	0,492	0,365
<b>ШОЕ</b>	0,062	-0,356	-0,281	0,071	-0,249	0,296
<b>Фібриноген</b>	0,046	0,053	0,132	0,108	0,185	0,113
<b>ПТІ</b>	0,079	-0,160	0,040	-0,143	0,264	0,093
<b>Д-димер</b>	-0,160	0,065	0,155	0,051	-0,036	0,080
<b>СРБ</b>	0,040	0,155	0,033	0,009	-0,165	-0,360
<b>Альбумін</b>	-0,143	0,051	0,009	0,069	-0,356	0,192
<b>Феритин</b>	0,264	-0,036	-0,165	-0,356	0,057	-0,120
<b>ЛДГ</b>	0,093	0,080	-0,360	0,192	-0,120	0,049

<b>ПКт</b>	0,154	0,020	-0,184	0,028	-0,008	0,233
Примітка: * - кореляція значима на рівні $p \leq 0,01$ (двостороння), ** - кореляція значима на рівні $p \leq 0,05$ (двостороння)						

У групі КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП зв'язку між показниками окремих доменів МоСа з лабораторними показниками пацієнтів не виявлено (таб.4.8).

Таблиця 4.8. - Кореляційний аналіз між показниками окремих доменів МоСа з лабораторними показниками пацієнтів КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП

	<b>EIS</b>	<b>VIS</b>	<b>LIS</b>	<b>AIS</b>	<b>OIS</b>	<b>MIS</b>
<b>Гемоглобін</b>	0,171	0,296	0,093	0,080	-0,360	0,192
<b>Лейкоцити</b>	0,088	0,105	0,092	0,116	0,274	0,106
<b>Лімфоцити</b>	-0,120	0,045	0,317	0,083	0,018	0,147
<b>Паличкоядерні нейтрофіли</b>	0,526	0,812	0,087	0,662	0,925	0,439
<b>Сегментоядерні нейтрофіли</b>	-0,209	-0,050	-0,009	0,002	0,070	-0,192
<b>Тромбоцити</b>	0,105	0,082	-0,039	0,242	0,228	0,144
<b>СНЛ</b>	0,082	0,066	0,838	0,197	0,226	0,448
<b>СТЛ</b>	0,041	-0,058	0,238	0,213	0,025	0,031
<b>ШОЕ</b>	-0,119	-0,021	0,094	-0,033	0,314	0,065
<b>Фібриноген</b>	0,530	0,914	0,621	0,002	0,091	0,010
<b>ПТІ</b>	0,193	-0,018	-0,202	-0,014	-0,179	-0,069
<b>Д-димер</b>	-0,335	0,114	0,065	0,193	0,008	0,038
<b>СРБ</b>	0,070	0,048	0,032	0,307	0,065	0,043
<b>Альбумін</b>	0,008	-0,245	0,126	0,184	-0,255	0,128
<b>Феритин</b>	0,052	0,210	-0,020	-0,018	0,107	0,092
<b>ЛДГ</b>	0,785	0,266	0,918	0,924	0,575	0,030
<b>ПКт</b>	0,038	0,092	-0,288	0,339	-0,121	0,005
Примітка: * - кореляція значима на рівні $p \leq 0,01$ (двостороння), ** - кореляція значима на рівні $p \leq 0,05$ (двостороння)						

Порівняння результатів лабораторних тестів в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> між ХІМ + ГХ із ЧК, ХІМ + ТІА і НПШ із МНД за критерієм Краскала-Уолеса показало відмінності у

показниках аналізу крові між підгрупами пацієнтів. Так у підгрупі пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК достовірно нижчі показники гемоглобіну ( $p \leq 0,01$ ), проте вищі показники СРБ ( $p \leq 0,001$ ), феритину ( $p \leq 0,01$ ), ЛДГ ( $p \leq 0,001$ ) і ПКТ ( $p \leq 0,001$ ). У той час у підгрупі пацієнтів з НПШ із МНД нижчі показники лейкоцитів ( $p \leq 0,001$ ), проте вищі показники СНЛ ( $p \leq 0,01$ ), фібриногену ( $p \leq 0,01$ ), Д-димеру ( $p \leq 0,01$ ) (таб. 4.9).

Не встановлено різниці між підгрупами за характеристиками лімфоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, тромбоцитів, СТЛ, ШОЕ, ПТІ, альбуміну.

Таблиця 4.9. — Результати лабораторних обстежень пацієнтів відповідно до ЦВП, інфікованих SARS-CoV-2

Показник	ОГ ЦВП, SARS-CoV-2			<i>p</i>	
	ХІМ + ГХ із ЧК (n=21)	ХІМ + ТІА (n=20)	НПШ із МНД (n=30)		
	(M±SD)	(M±SD)	(M±SD)		
<b>Гемоглобін</b>	115,15±23,08	128±26,0	133±0,21	<b>0,01**</b>	
<b>Лейкоцити</b>	5,6±1,9	6,1±2,2	4,3±0,93	<b>0,001***</b>	
<b>Лімфоцити</b>	18,24±6,88	17,34±2,83	17,1±3,10	0,432	
<b>Паличкоядерні нейтрофіли</b>	3,0±0,25	2,8±0,52	2,4±0,61	0,219	
<b>Сегментоядерні нейтрофіли</b>	73,0±11,97	71,22±18,31	74,55±16,28	0,323	
<b>Тромбоцити</b>	237,0±33,40	221,95±28,9	231,74±30,55	0,116	
<b>СНЛ</b>	0,94±0,11	1,27±0,91	3,25±1,10	<b>0,01*</b>	
<b>СТЛ</b>	38,94±12,75	36,55±9,84	37,61±8,75	0,234	
<b>ШОЕ</b>	32,0±6,17	35,13±9,27	33,28±8,95	0,119	
<b>Фібриноген</b>	4,2±1,1	3,7±0,94	7,6±2,5	<b>0,003**</b>	
<b>ПТІ</b>	88,0±24,06	92,34±29,05	87,39±27,08	0,142	
<b>Д-димер</b>	1,0	0,8±0,012	1,12±0,03	<b>0,004**</b>	
<b>СРБ</b>	8,23±1,17	5,02±1,65	4,99±1,13	<b>0,001***</b>	
<b>Альбумін</b>	36,73±9,7	39,22±10,23	40,22±8,16	0,113	
<b>Феритин</b>	<b>Ж</b>	280±37,23	218±29,84	254±31,05	<b>0,01*</b>
	<b>Ч</b>	315±41,98	265±33,48	188,0±25,91	<b>0,01**</b>

ЛДГ	427±48,95	365±36,74	380±39,58	<b>0,001***</b>
ПКт	0,25±0,012	0,03±0,001	0,04±0,02	<b>0,001***</b>
Примітка: * - кореляція значима на рівні $p \leq 0,01$ (двостороння), ** - кореляція значима на рівні $p \leq 0,05$ (двостороння)				

#### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4:

1. У пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, встановлено що при тенденції до лейкопенії знижуються когнітивні функції, зокрема виконавчої функції та мовлення (називання, повторення речень і вільного володіння літерами). Також встановлено, що при підвищених показниках феритину і ЛДГ зростає рівень тривоги, а при підвищенні рівня прокальцитоніну страждають когнітивні функції. Зниження рівня гемоглобіну корелює із яскравішими проявами тривоги, депресії і втоми (BAI (-0,712,  $p \leq 0,01$ ), HDRS (-0,644,  $p \leq 0,01$ ) і FAS (-0,694,  $p \leq 0,01$ )).

2. У пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК, що переносять SARS-CoV-2, достовірно нижчі показники гемоглобіну ( $p \leq 0,01$ ), проте вищі показники СРБ ( $p \leq 0,001$ ), феритину ( $p \leq 0,01$ ), ЛДГ ( $p \leq 0,001$ ) і ПКт ( $p \leq 0,001$ ) у порівнянні із пацієнтами, що переносять SARS-CoV-2 із ХІМ + ТІА в анамнезі та НПШ із МНД. У той час у пацієнтів з НПШ із МНД, що переносять SARS-CoV-2, виявлено нижчі показники лейкоцитів ( $p \leq 0,001$ ), проте вищий рівень СНЛ ( $p \leq 0,01$ ), фібриногену ( $p \leq 0,00$ ), Д-димеру ( $p \leq 0,01$ ) у порівнянні із пацієнтами із ХІМ + ГХ із ЧК і ХІМ + ТІА, що переносять SARS-CoV-2.

#### ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ 4:

1. Марштупа В. В. Насонова Т. І. Клініко-неврологічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-COV-2. Медичні перспективи. 2023; Том XXVIII (4): 98-106. doi.org/10.26641/2307-0404.2023.4.294047.

*(Здобувачем особисто сформовані групи досліджуваних, проведено клінічно-*

*неврологічне, лабораторне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

2. Марштупа В. В. Насонова Т. І. Аналіз нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із цереброваскулярним захворюванням і SARS-CoV-2 у порівнянні із пацієнтами без SARS-CoV-2. Міжнародний неврологічний журнал. 2024;20(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1039>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи і підгрупи досліджуваних, проведено лабораторне і нейропсихологічне обстеження хворих відповідно до підгруп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

**РОЗДІЛ 5.**  
**КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА**  
**НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОСТКОВІДНОГО**  
**СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЮ**  
**ПАТОЛОГІЄЮ**

SARS-CoV-2, як випливає з назви, є респіраторним гострим захворюванням, однак тривалі випадки COVID-19 почали набирати обертів [138]. Термін постковідний синдром почав набувати визнання в наукових та медичних спільнотах і вже запропоновано різні описи постковідного синдрому, а найпоширенішим описом є симптоми, що тривають понад три місяці після першої появи симптому [56].

Різні клінічні дослідження повідомляли про різні стійкі симптоми різної тривалості та частоти серед тих, хто перехворів на COVID-19. Це може бути пов'язано з різними характеристиками вибірки та методами збору даних, які використовувало кожне дослідження, або з тим, що постковідний синдром є дуже неоднорідним станом [30,84]. Тому точні симптоматичні прояви постковідного синдрому залишаються невловимими і можуть включати кілька підтипів або фенотипів [224].

На даний час є обмежені наукові роботи, які озвучують дискусії про можливу патофізіологію, фактори ризику та лікування постковідного синдрому. Тому з огляду на обставини, що склалися, дослідження клініко-неврологічних, лабораторних, та нейропсихологічних особливостей перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з ЦВП визначені як окремі завдання дисертаційної роботи.

З метою з'ясування клініко-неврологічних, лабораторних, та нейропсихологічних особливостей перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з ЦВП сформовано чотири групи обстежених: основну і три контрольні. До основної групи (ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub>: 52 – 65 р.,  $M \pm SD = 58,4 \pm 6,6$ ) залучено 20 пацієнтів, яким встановлений діагноз ХІМ + ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія) із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2-3 на рік)), ХІМ + ТІА в анамнезі, а також НПШ із МНД



(парез у кінцівках до 4 балів) із перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 із постковідними симптомами: у тому числі: жінок – 11 (52,4%), чоловіків – 9 (47,6%). ЦВП в усіх пацієнтів була діагностована після 46 років із тривалістю до 3 років.

До першої контрольної групи (КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub>: 52 – 60 р.,  $M \pm SD = 55,7 \pm 3,6$ ) залучено 15 пацієнтів, яким встановлений діагноз ХІМ + ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія) із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2-3 на рік), ХІМ + ТІА в анамнезі, а також НПШ із МНД (парез у кінцівках до 4 балів) із перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 без постковідних симптомів: у тому числі: жінок – 7 (46,7%), чоловіків – 8 (53,3%). ЦВП в усіх пацієнтів була діагностована після 46 років із тривалістю до 3 років.

До другої контрольної групи (КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub>: 54 – 65 р.,  $M \pm SD = 60,1 \pm 5,1$ ) залучено 15 пацієнтів, які перенесли інфекцією SARS-CoV-2 із постковідними наявними симптомами, але в анамнезі яких відсутня ЦВП: у тому числі: жінок – 10 (66,7%), чоловіків – 5 (33,3%).

До третьої контрольної групи (КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub>: 52 – 65 р.,  $M \pm SD = 59,8 \pm 5,9$ ) залучено 15 пацієнтів, які перенесли інфекцією SARS-CoV-2, без постковідних симптомів, в анамнезі яких відсутня ЦВП: у тому числі: жінок – 10 (66,7%), чоловіків – 5 (33,3%).

За загальною тривалістю освіти (ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub>:  $14,5 \pm 3,1$  р.; КГ<sub>ЦВП без Post-COVID</sub>:  $14,4 \pm 2,7$  р.; КГ<sub>Post-COVID без ЦВП</sub>:  $13,6 \pm 3,4$  р.; КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub>:  $14,4 \pm 2,4$  р.) та співвідношенням вища/середня спеціальна/середня освіта групи були статистично порівняними (табл. 5.1).

Таблиця 5.1. — Розподіл досліджуваних груп за віком, гендерною належністю та рівнем освіти

	Вік ( $M \pm SD$ )	Гендерна належність (n/%)		Рівень освіти (n/%)		
		ч	ж	Вища	С/спец.	Середня
<b>Основна група</b>						
ОГ <sub>ЦВП, post-COVID</sub>	58,4 $\pm$ 6,6	9/47,6%	11/52,4%	13/65,0%	6/30,0%	1/5,0%

<b>Контрольна група</b>						
КГ ЦВП без post-COVID	55,7±3,6	8/53,3%	7/46,7%	10/66,6%	4/26,7%	1/6,7%
КГ post-COVID без ЦВП	60,1±5,1	5/33,3%	10/66,7%	9/60,0%	4/26,7%	2/13,3%
КГ без ЦВП, без post-COVID	59,8±5,9	5/33,3%	10/66,7%	10/66,6%	3/20,1%	2/13,3%

Результати клініко-неврологічного обстеження пацієнтів містить таблиця 5.2.

Таблиця 5.2. – Результати клініко-неврологічного обстеження пацієнтів

Групи	ОГ ЦВП, Post-COVID (n = 20)		КГ post-COVID без ЦВП (n = 15)		КГ ЦВП без post-COVID (n = 15)		КГ без ЦВП, без post-COVID (n = 15)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Число спостережень</b>								
<b>Суб'єктивні ознаки</b>								
Відчуття «туману у голові»	20	100,0	15	100,0	2	13,4	0	0,0
Головний біль	8	40,0	10	66,7	3	20,1	1	6,7
Головокружіння	12	60,0	8	53,3	3	20,1	1	6,7
Емоційна лабільність	19	95,0	14	93,3	2	13,4	2	13,4
Зниження / втрата нюху	9	45,0	6	40,0	0	0,0	0	0,0
Зниження / втрата смаку	4	20,0	3	20,1	0	0,0	0	0,0
Міалгія	6	30,0	5	33,5	0	0,0	0	0,0
Парестезії	3	15,0	2	13,4	0	0,0	0	0,0
Підвищена втомлюваність	18	90,0	11	73,3	4	26,8	7	46,7
Погіршення пам'яті	10	50,0	4	26,8	5	33,5	0	0,0
Порушення сну	12	60,0	10	66,7	4	26,8	3	20,1
Шум у вухах	15	75,0	4	26,8	5	33,5	0	0,0
<b>Об'єктивні ознаки</b>								
Астенічний синдром	15	75,0	12	80,0	2	13,4	0	0,0
Вестибулярна атаксія	10	50,0	0	0,0	5	33,5	0	0,0

<b>Гіпо- / агеvзiя</b>	4	20,0	3	20,1	1	6,7	0	0,0
<b>Гіпо- / аносмія</b>	9	45,0	6	40,2	1	6,7	0	0,0
<b>Симптоми орального автоматизму</b>	8	40,0	0	0,0	5	33,5	0	0,0

Наведені в таблиці 5.2 дані свідчать про цілком закономірний розподіл відповідно до групи як суб'єктивних так і об'єктивних проявів.

У групі пацієнтів із ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub> превалювали скарги на відчуття «туману у голові» (100,0 %), головокружіння (60,0%), емоційну лабільність (95,0%), підвищену втомлюваність (90,0%), погіршення пам'яті (50,0%) порушення сну (60,0%), шум у вухах (75,0%).

Відповідно у пацієнтів КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub> - на відчуття «туману у голові» (100,0 %), головний біль (66,7%), головокружіння (53,3%), емоційну лабільність (93,3%), підвищену втомлюваність (73,3%), порушення сну (66,7%).

У КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub>, КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub> не простежувалося типових скарг, характерних для постковідного синдрому.

За результатами неврологічного обстеження у досліджуваних ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub> і КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub> виявлено вестибулярну атаксію (50,0% і 0,0% відповідно), гіпо-/агеvзію (20,0% і 20,1%), гіпо-/аносмію (45,0 і 40,2%), симптоми орального автоматизму (40,0% і 0,0%). Формування астеничного синдрому констатовано у 75,0% досліджуваних основної групи і 80,0% КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub>.

Формування основної групи і груп контролю виявилось складним завданням, оскільки оцінювалась наявність постковідного синдрому у пацієнтів після одного року після перенесеної SARS-CoV-2. Задля досягнення максимально достовірного розмежування ознак за принципом норма/патологія ретроспективно проаналізовано дані медичної картки амбулаторного хворого усіх 65 досліджуваних.

На підставі отриманих результатів визначено критерії включення щодо даних нейропсихологічних обстежень. Припустимою вважалася бальна оцінка за шкалою MoCa – 18 балів і вище. Щодо бальних оцінок психоемоційних шкал не було

обмежень, але критерієм виключення вважалося наявність генералізованого тривожного (F40-F48) і депресивного розладу (F30–F39) в анамнезі.

Для всіх пацієнтів було проведено визначення гемоглобіну, фібриногену, СРБ, альбуміну, феритину, ЛДГ.

У результаті дослідження проаналізовано лабораторні показники крові пацієнтів за групами (таб.5.3).

Таблиця 5.3. - Середні значення показників крові у групах пацієнтів

Показники крові	ОГ <sub>ЦВП, Post-COVID</sub> (n=20)	КГ <sub>post-COVID без ЦВП</sub> (n=15)	КГ <sub>ЦВП без post-COVID</sub> (n=15)	КГ <sub>без ЦВП, без post-COVID</sub> (n=15)	p
Гемоглобін	115,15±4,93	113,46±4,61	129,53±6,69	129,86±8,99	0,001
Фібриноген	6,04±0,82	5,37±1,15	3,61±0,39	3,39±0,62	0,002
СРБ	5,50±0,68	4,53±1,59	2,93±0,96	2,33±1,23	0,001
Альбумін	32,15±1,53	31,66±1,84	39,00±2,65	41,67±4,10	0,023
Феритин	270,35±139,56	232,40±108,38	164,00±69,77	168,60±72,51	0,018
ЛДГ	343,90±65,34	338,13±50,49	298,13±69,21	296,93±53,69	0,003
<i>Статистична значимість на рівні p≤0,01 та p≤0,05</i>					

Отримані результати свідчать про те, що в ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub> (n=20) виявлено середні показники гемоглобіну (M=115,15±4,93) та альбуміну нижче норми (M=32,15±1,53); вище норми показники фібриногену (M=6,04±0,82), СРБ (M=5,50±0,68). Показники феритину (M=270,35±139,56) та ЛДГ (M=343,90±65,34) знаходяться у межах норми.

У КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub> (n=15) виявлено нижче норми показники гемоглобіну (M=113,46±4,61) та альбуміну (M=31,66±1,84); вище норми показники фібриногену (M=5,37±1,15). Показники феритину (M=232,40±108,38), СРБ (M=4,53±1,59) і ЛДГ (M=338,13±50,49) знаходяться у межах норми.

У пацієнтів КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub> (n=15) усі досліджувані показники виявлено у межах норми показники гемоглобіну (M=129,53±6,69), фібриногену (M=3,61±0,39), СРБ (M=2,93±0,96), альбуміну (M=39,00±2,65), феритину (M=164,00±69,77), ЛДГ (M=298,13±69,21).

Встановлено, що пацієнти КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub> (n =15), як і КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub>, мають у межах норми показники гемоглобіну (M=129,86±8,99), фібриногену (M=3,39±0,62), СРБ (M=2,33±1,23), альбуміну (M=41,67±4,10), феритину (M=168,60±72,51), ЛДГ (M=296,93±53,69).

Таким чином, результати дослідження показують, що постковідний синдром у пацієнтів з ЦВП визначався затримкою відновлення та приведення до норми лабораторних показників крові, а саме гемоглобіну, альбуміну, фібриногену і СРБ.

Крім того, у пацієнтів із ЦВП без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично достовірно ( $p \leq 0,05$ ) швидше, у порівнянні з іншими групами.

Очевидно, що через рік після COVID-19 у пацієнтів із постковідним синдромом зберігаються підвищеними показники гемоглобіну, альбуміну, фібриногену. Можна припустити, що тривалі зміни показників крові сприяють прогресуванню ЦВП та додатковим ускладненням.

Для поглибленого розуміння лабораторних показників у дослідженні проведено аналіз їх гендерних відмінностей у пацієнтів усіх груп (таб. 5.4).

Таблиця 5.4. - Гендерні відмінності у лабораторних показниках крові пацієнтів

Показники		n	Гемоглобін	Фібриноген	СРБ	Альбу-мін	Фери-тин	ЛДГ
ОГ <sub>ЦВП, post-COVID</sub> (n=20)	ч	9	115,56	6,21	5,22	32,33	402,89	353,56
	ж	11	114,82	5,91	5,73	32	161,91	336
t			0,32	0,8	-1,71	0,47	<b>7,91**</b>	0,59
КГ <sub>post-COVID</sub> без ЦВП (n=15)	ч	5	115,6	5,8	5	32,2	351,2	342,4
	ж	10	112,4	5,16	4,3	31,4	173	336
t			1,3	1,01	0,79	0,78	<b>4,85**</b>	0,22
КГ <sub>ЦВП без post-COVID</sub> (n=15)	ч	8	134	3,61	3,25	40	201,25	266,25
	ж	7	124,43	3,61	2,57	37,86	121,43	334,57
t			<b>3,96**</b>	-0,01	1,41	1,66	<b>2,64*</b>	-2,14

КГ <sub>без ЦВП, без post-COVID (n=15)</sub>	ч	5	140	3,6	2,2	41,4	250	286
	ж	10	124,8	3,29	2,4	41,8	127,9	302,4
t			<b>50,26**</b>	0,91	-0,29	-0,17	<b>50,23**</b>	-0,54
<b>Примітка: * - показники t при <math>p \leq 0,05</math>, ** - показники t при <math>p \leq 0,01</math></b>								

Згідно отриманих результатів виявлено, що в ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub> чоловіки (n=9) мають статистично вищі показники феритину, ніж жінки (n=11) (t=7,91, p≤0,01). Проте, якщо порівнювати отримані значення із нормативними для жінок (13-150 мкг/л) та чоловіків (30-400 мкг/л), то можна стверджувати, що вони збільшені не критично, як у чоловіків, так і жінок.

У КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub> виявлено статистичні відмінності між чоловіками (n=5) та жінками (n=10) за показниками феритину (t=4,85, p≤0,01). У даному випадку у чоловіків середній показник (M=351,2) вище, ніж у жінок, проте знаходиться у межах норми, тоді як у жінок він явно вище нормативного значення (M=173).

Пацієнти КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub> мають відмінності між чоловіками (n=8) та жінками (n=7) за показниками гемоглобіну (t=3,96, p≤0,01) та феритину (t=2,64, p≤0,05). Хоча, враховуючи нормативні значення, обидва показники у групах знаходяться у межах норми.

У пацієнтів КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub> виявлені відмінності між чоловіками (n=5) і жінками (n=10) за показниками гемоглобіну (t=50,26, p≤0,01) і феритину (t=50,23, p≤0,01), проте у даному випадку обидва показники для жінок і чоловіків є нормативними.

При аналізі отриманих результатів, заснованих на гендерних відмінностях, не було отримано переконливих даних щодо гендерних відмінностей у групах, за винятком рівня феритину (t=4,85, p≤0,01) у представників жіночої статі КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub>.

Для виявлення відмінностей між 4 групами пацієнтів використано критерій Краскала-Уоллеса. Методом ранжирування показників аналізу крові отримано середній ранг (R) по кожному показнику кожної групи, а також визначено статистику

критерію ( $\chi^2$ ). Достовірність отриманих даних визначалася порівнянням із критичними значеннями критерію:  $\chi^2=8,46$  ( $p \leq 0,01$ ),  $\chi^2=5,81$  ( $p \leq 0,05$ ). У випадку, якщо отримане значення  $\chi^2$  більше або рівне критичному значенню, то приймалась гіпотеза про існування відмінностей у показниках крові між групами.

Аналізуючи отримані показники крові між групами досліджуваних слід зазначити, що існують достовірні відмінності у лабораторних показниках у пацієнтів кожної групи (таб. 5.5).

Таблиця 5.5. - Порівняння відмінностей у показниках аналізу крові між групами досліджуваних

Показники аналізу крові	Середній ранг (R)				$\chi^2$
	ОГ ЦВП, post- COVID (n=20)	КГ post-COVID без ЦВП (n=15)	КГ ЦВП без post-COVID (n=15)	КГ без ЦВП, без post-COVID (n=15)	
Гемоглобін	20,05	16,43	50,53	49,30	45,618
Фібриноген	50,35	41,60	19,10	15,17	41,573
СРБ	50,45	38,90	21,00	15,83	38,119
Альбумін	19,58	16,43	48,23	52,23	48,257
Феритин	42,18	39,97	24,60	22,20	14,675
ЛДГ	39,00	37,13	28,00	25,87	6,224

Згідно отриманих даних існують статистично достовірні відмінності у показниках гемоглобіну ( $H=45,618$ ,  $p \leq 0,01$ ). Зокрема, найнижчий рівень гемоглобіну у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП ( $R=16,43$ ), а найвищий у групі пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП ( $R=50,53$ ).

Також встановлено відмінності у показних фібриногену ( $\chi^2=41,573$ ,  $p \leq 0,01$ ). Найменший показник у групі пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R=15,17$ ), найвищий у групі пацієнтів із постковідним синдромом із ЦВП ( $R=50,35$ ).

Виявлено статистично значимі відмінності у показниках СРБ ( $\chi^2=38,119$ ,  $p \leq 0,01$ ).

Найнижчі значення спостерігаються у групі пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R=15,83$ ), найвищі у групі пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП ( $R=50,45$ ).

Є відмінності у показниках альбуміну між групами ( $\chi^2=48,257$ ,  $p\leq 0,01$ ). Найменші значення виявлено у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП ( $R=16,43$ ), а найвищі у групі пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R=52,23$ ).

За показником феритину теж встановлені статистичні відмінності ( $\chi^2=14,675$ ,  $p\leq 0,01$ ). Найменші значення виявлено у групі пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВП ( $R=22,20$ ). Найвищі у групі пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП ( $R=42,18$ ).

За показником ЛДГ статистичні відмінності між групами досліджуваних не виявлені ( $\chi^2=6,224$ ,  $p\geq 0,05$ ).

Таким чином, у пацієнтів основної групи найвищі показники фібриногену, СРБ і феритину. Навіть через рік після перенесеного COVID-19 у пацієнтів із ЦВП так і не відновились показники крові до нормативних значень. З іншого боку, саме ЦВП нерідко супроводжується підвищеним рівнем фібриногену, що може сприяти тромбоутворенню. Але наявність характеристик запального процесу в поєднанні з високим показником фібриногену безумовно сприяє прогресуванню захворювання і може привести до різноманітних ускладнень.

З метою дослідження і встановлення взаємозв'язків між когнітивними і психоемоційними функціями проаналізовано нейропсихологічні показники у групах пацієнтів (таб. 5.6).

Таблиця 5.6. - Середні значення показників нейропсихологічних показників у групах

<b>Показники</b>	<b>ОГ ЦВП, post-COVID (n=20)</b>	<b>КГ post-COVID без ЦВП (n=15)</b>	<b>КГ ЦВП без post-COVID (n=15)</b>	<b>КГ без ЦВП, без post-COVID (n=15)</b>
<b>MoCa</b>	26,20±1,19	27,87±0,83	28,80±1,26	29,00±0,65



<b>FAS</b>	21,05±3,89	21,40±4,86	11,87±3,52	12,00±3,68
<b>BAI</b>	10,25±4,58	9,33±3,55	3,60±2,35	3,33±1,11
<b>HDRS</b>	6,75±3,90	8,60±3,06	2,06±1,53	3,80±1,41

Отримані результати демонструють, що у всіх групах пацієнтів показники когнітивних функцій знаходяться у межах норми ( $M=26,20\pm1,19$ ;  $M=27,87\pm0,83$ ;  $M=28,80\pm1,26$ ;  $M=29,00\pm0,65$ ).

За шкалою оцінки рівня втоми виявлено низькі значення втоми у пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП ( $M=21,05\pm3,89$ ), пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП ( $M=21,40\pm4,86$ ), пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП ( $M=11,87\pm3,52$ ), без постковідного синдрому без ЦВП ( $M=12,00\pm3,68$ ).

За шкалою тривоги Бека виявлено, що пацієнти з постковідним синдромом із ЦВП та пацієнти з постковідним синдромом без ЦВП мають середній рівень тривоги ( $M=10,25\pm4,58$  і  $M=9,33\pm3,55$  відповідно). У той час у групі пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП та без постковідного синдрому без ЦВП значення тривоги знаходяться у межах норми ( $M=3,60\pm2,35$  та  $M=3,33\pm1,11$ ).

За шкалою депресії Гамільтона отримано дані, які свідчать про те, що у пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП та пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП переважає легкий рівень депресії ( $M=6,75\pm3,90$ ;  $M=8,60\pm3,06$ ). У групі без постковідного синдрому із ЦВП та без постковідного синдрому без ЦВП значення депресії знаходяться у межах норми ( $M=2,06\pm1,53$  і  $M=3,80\pm1,41$ ).

Таким чином, у пацієнтів із постковідним синдромом із і без ЦВП встановлено середній рівень тривоги і легкий рівень депресії. В даних групах пацієнтів наявність ЦВП не впливала на рівень нейропсихологічного стану.

Порівняння результатів оцінки когнітивного статусу представників основної і контрольних груп (табл. 5.7) за критерієм Краскала-Уоллеса не демонструє в ОГ<sub>цвп</sub>, Post-COVID достовірне зменшення сумарної бальної оцінки  $\sum MoCa$  ( $M_e - 26$  проти  $28/28/29$ ;  $p \geq 0,05$ ). Проте демонструє зменшення балів її складових: зорово-

конструктивні/виконавчі функції ( $p \leq 0,001$ ); здатність до концентрації уваги (V) ( $p \leq 0,01$ ), (VI) ( $p \leq 0,01$ ); відкладене повторення (X) ( $p \leq 0,001$ ). Також можна відзначити достовірно меншу бальну оцінку у виконавчому ( $p \leq 0,001$ ); зорово-конструктивному ( $p = 0,01$ ); когнітивному доменах ( $p \leq 0,001$ ); домені уваги ( $p \leq 0,01$ ), пам'яті ( $p \leq 0,001$ ).

Не встановлено різниці між групами за характеристиками назви (II), пам'ять (III), увага (IV), мова (VII, VIII); абстракція (IX), орієнтації в часі та просторі (XI, OIS).

Тобто, достовірно встановлено, що у пацієнтів із ЦВП і Post-COVID відмічаються труднощі у здійсненні виконавчих завдань, концентрації уваги, а також короткочасного запам'ятовування. У той час, як у пацієнтів без ЦВП, але із наявним постковідним синдромом, вище перелічені показники варіюють із ширшими значеннями Q1... Q3, ніж в інших контрольних групах, але медіана залишається нижчою, порівняно з основною групою.

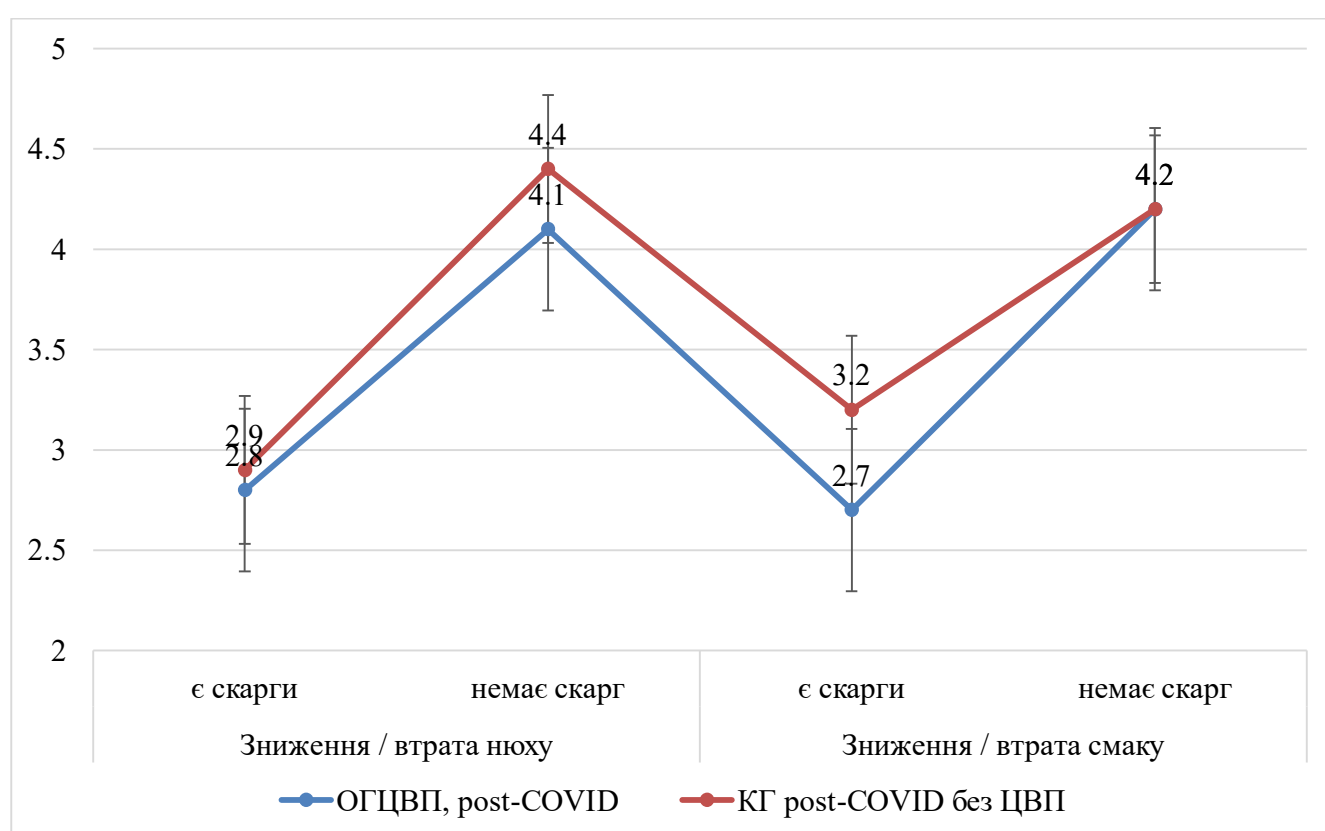
Таблиця 5.7. — Результати когнітивних обстежень пацієнтів відповідно до групи

Показник	ОГ ЦВП, post-COVID (n=20)		КГ post-COVID без ЦВП (n=15)		КГ ЦВП без post-COVID (n=15)		КГ без ЦВП, без post-COVID (n=15)		p	
	Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3		
<b>МОСА:</b>										
I	зорово-конструктивні/виконавчі навички	3	3 – 5	4	3 – 5	4	4 – 5	5	5 – 5	<b>0,002</b>
II	назви	3	3 – 3	3	3 – 3	3	3 – 3	3	3 – 3	0,118
III	пам'ять	0	0 – 0	0	0 – 0	0	0 – 0	0	0 – 0	0,094
IV	увага	2	1 – 2	2	2 – 2	2	1 – 2	2	2 – 2	0,131
V	увага	0	0 – 1	1	0 – 1	1	1 -1	1	1 -1	<b>0,008</b>
VI	увага	2	2 – 3	3	2 – 3	3	2 - 3	3	3 - 3	<b>0,003</b>
VII	мова	2	1 – 2	2	1 – 2	2	2 - 2	2	1 - 2	0,114
VIII	мова	1	0 – 1	1	1 – 1	1	0 – 1	1	1 – 1	0,076
IX	абстракція	2	1 – 2	2	1 – 2	2	2 – 2	2	2 – 2	0,104
X	відкладене повторення	3	2 – 5	4	3 – 5	4	4 - 5	5	5 - 5	<b>0,001</b>
XI	орієнтація	6	6 – 6	6	6 – 6	6	6 – 6	6	6 – 6	0,113
MoCa $\Sigma$		26	26 – 28	28	28 - 30	28	26 - 29	29	29 - 30	0,067

<b>EIS</b>	10	8 – 11	12	10 – 12	12	11 – 13	13	13 – 13	<b>0,001</b>
<b>VIS</b>	5	5 – 7	6	6 – 7	6	5 – 7	7	7 – 7	<b>0,003</b>
<b>LIS</b>	4	3 – 5	5	4 – 6	5	5 – 6	6	6 – 6	<b>0,001</b>
<b>AIS</b>	16	13 – 16	17	16 – 18	17	16 – 17	18	18 – 18	<b>0,002</b>
<b>OIS</b>	6	6 – 6	6	6 – 6	6	6 – 6	6	6 – 6	0,118
<b>MIS</b>	3	2 – 5	4	3 – 5	4	4 – 5	5	5 – 5	<b>0,001</b>

Статистична значимість на рівні  $p \leq 0,01$  та  $p \leq 0,05$

У пацієнтів, у яких було виявлено зниження чи втрату нюху/смаку достовірно показували нижчі результати у домені відкладеного повторення (рис.5.1).



**Рисунок 5.1. Співвідношення показників відкладеного повторення у пацієнтів із post-COVID, які мали порушення/втрату смаку або нюху**

За критерієм Стьюдента визначено статистичні відмінності у показниках відкладеного повторення пацієнтів із post-COVID із зниженням/втратою нюху та із зниженням/втратою смаку (таб.5.8).

Таблиця 5.8. — Результати відкладеного повторення у пацієнтів із зниженням/втратою нюху/смаку основної і контрольної груп

	ОГ <sub>ЦВП, post-COVID</sub>		р	КГ <sub>post-COVID без ЦВП</sub>		р
	є скарги	немає скарг		є скарги	немає скарг	
Зниження / втрата нюху	2,8	4,1	0,001	2,9	4,4	0,001
Зниження / втрата смаку	2,7	4,2	0,002	3,2	4,2	0,03
<i>Статистична значимість на рівні <math>p \leq 0,01</math> та <math>p \leq 0,05</math></i>						

Встановлено, що у пацієнтів із post-COVID із зниженням/втратою нюху статистично нижчі показники відкладеного повторення в основній ( $p \leq 0,01$ ) та контрольній групах ( $p \leq 0,01$ ). Також бачимо, що у пацієнтів із post-COVID із зниженням/втратою смаку також нижчі показники відкладеного повторення в основній ( $p \leq 0,01$ ) та контрольній групах ( $p \leq 0,05$ ).

Для встановлення закономірностей між когнітивними і психоемоційними показниками з одного боку і гендерною належністю, було проаналізовано дані відповідно до статі (таб. 5.9).

Таблиця 5.9. - Відмінності у показниках когнітивних функцій та психоемоційних станів пацієнтів за гендерними відмінностями

Показники		п	MoCa	FAS	BAI	HDRS
ОГ <sub>ЦВП, post-COVID</sub> (n=20)	Ч	9	25,77	20,67	8,33	5,78
	Ж	11	26,54	21,36	11,82	7,55
Т			-1,47	-0,39	-1,78	-1,01
КГ <sub>post-COVID без ЦВП</sub> (n=15)	Ч	5	28,4	18,8	6,2	6
	Ж	10	27,6	22,7	10,9	9,9
Т			1,91	-1,53	<b>-3,04**</b>	<b>-2,85*</b>
КГ <sub>ЦВП без post-COVID</sub>	ч	8	28,50	11,88	4,00	2,00
	ж	7	29,14	11,86	3,14	2,14

<b>(n=15)</b>						
<b>T</b>			-0,98	0,01	0,69	-0,17
<b>КГ без ЦВП, без post-COVID (n=15)</b>	<b>ч</b>	5	28,8	13	2,6	3,6
	<b>ж</b>	10	29,1	11,5	3,7	3,9
<b>T</b>			-0,83	0,73	-1,99	-0,37
<b>Примітка: * - показники t при <math>p \leq 0,05</math>, ** - показники t при <math>p \leq 0,01</math></b>						

За даними таблиці, виявлені статистичні гендерні відмінності лише у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП. Встановлено, що у даній групі жінки мають вищі показники тривоги ( $t=-3,04$ ,  $p \leq 0,01$ ) та депресії ( $t=-2,85$ ,  $p \leq 0,05$ ). За іншими показниками та групами гендерних відмінностей не виявлено.

Отримані показники нейропсихологічних показників між групами досліджуваних за критерієм Краскала-Уоллеса свідчать про існуючі відмінності між групами пацієнтів ( $p \leq 0,001$ ) (таб. 5.10).

Таблиця 5.10. - Порівняння відмінностей у показниках нейропсихологічних характеристик між групами досліджуваних

<b>Показники</b>	<b>Середній ранг (R)</b>				$\chi^2$
	<b>ОГ ЦВП, post-COVID (n=20)</b>	<b>КГ post-COVID без ЦВП (n=15)</b>	<b>КГ ЦВП без post-COVID (n=15)</b>	<b>КГ без ЦВП, без post-COVID (n=15)</b>	
<b>MoCa</b>	14,35	31,17	44,70	48,00	<b>36,419</b>
<b>FAS</b>	45,05	47,03	17,50	18,40	<b>37,251</b>
<b>BAI</b>	47,13	45,17	18,37	16,63	<b>37,981</b>
<b>HDRS</b>	40,33	51,43	13,33	24,47	<b>37,171</b>

Згідно отриманих даних існують статистично достовірні відмінності між групами у показниках когнітивних функцій ( $\chi^2=36,419$ ,  $p \leq 0,01$ ), втоми ( $\chi^2=37,251$ ,  $p \leq 0,01$ ),

тривоги ( $\chi^2=37,981$ ,  $p\leq 0,01$ ) і депресії ( $\chi^2=37,171$ ,  $p\leq 0,01$ ). Виявлено, що когнітивні функції найвищі у групі пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R=48,00$ ), а найнижчі у пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП ( $R=14,35$ ). Найвищі показники втоми мають пацієнти із постковідним синдромом із ЦВП ( $R=45,05$ ), найменші виявлені у пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП ( $R=17,50$ ). Показники тривоги є найвищими у пацієнтів із постковідним синдромом із ЦВП ( $R=47,13$ ), а найнижчими у пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R=16,63$ ). Депресія є найнижчою у пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП ( $R=13,33$ ), найвищою вона виявилась у пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП ( $R=14,35$ ).

Згідно отриманих даних стає очевидним, що наявність постковідного синдрому у пацієнтів із ЦВЗ призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників рівня втоми і тривоги, що у свою чергу веде до прогресування ЦВП із ускладненим перебігом.

З метою встановлення кореляцій між нейропсихологічними і лабораторними показниками проведений кореляційний аналіз виявив коефіцієнти кореляції між показниками аналізу крові і нейропсихологічними функціями пацієнтів (таб. 5.11).

Таблиця 5.11. - Кореляційний аналіз між показниками когнітивних і психоемоційних функцій з лабораторними показниками пацієнтів

<b>Показники аналізу крові</b>	<b>MoCa</b>	<b>FAS</b>	<b>BAI</b>	<b>HDRS</b>
<b>Гемоглобін</b>	<i>0,455**</i>	<i>-0,600**</i>	<i>-0,619**</i>	<i>-0,597**</i>
<b>Фібриноген</b>	<i>-0,605**</i>	<i>0,618**</i>	<i>0,550**</i>	<i>0,433**</i>
<b>СРБ</b>	<i>-0,547**</i>	<i>0,656**</i>	<i>0,537**</i>	<i>0,383**</i>
<b>Альбумін</b>	<i>0,571**</i>	<i>-0,691**</i>	<i>-0,567**</i>	<i>-0,543**</i>
<b>Феритин</b>	<i>-0,408**</i>	0,196	0,053	0,095
<b>ЛДГ</b>	-0,243	<i>0,248*</i>	0,183	<i>0,276*</i>

**Примітка: \* - кореляція значима на рівні  $p \leq 0,01$  (двостороння), \*\* - кореляція значима на рівні  $p \leq 0,05$  (двостороння)**

За даними кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок між когнітивними функціями пацієнтів та гемоглобіном ( $r=0,455$ ,  $p \leq 0,01$ ), альбуміном ( $r=0,571$ ,  $p \leq 0,01$ ); і зворотній зв'язок між когнітивними функціями та фібриногеном ( $r=-0,605$ ,  $p \leq 0,01$ ), СРБ ( $r=-0,547$ ,  $p \leq 0,01$ ), феритином ( $r=-0,408$ ,  $p \leq 0,01$ ). Отримані кореляти засвідчують те, що чим вищі когнітивні функції пацієнтів у всіх групах, тим вищі у них показники гемоглобіну та альбуміну, і тим нижчі показники фібриногену, феритину і СРБ.

Шкала втоми негативно корелює із показниками гемоглобіну ( $r=-0,600$ ,  $p \leq 0,01$ ), альбуміну ( $r=-0,691$ ,  $p \leq 0,01$ ) та прямо корелює із показниками фібриногену ( $r=0,618$ ,  $p \leq 0,01$ ), СРБ ( $r=0,656$ ,  $p \leq 0,01$ ) та ЛДГ ( $r=0,248$ ,  $p \leq 0,05$ ). Тобто чим вищі показники втоми пацієнтів, тим нижчі у них показники гемоглобіну та альбуміну, і тим вищі показники фібриногену, СРБ та ЛДГ.

Виявлено зворотній зв'язок між тривогою та гемоглобіном ( $r=-0,619$ ,  $p \leq 0,01$ ), альбуміном ( $r=-0,567$ ,  $p \leq 0,01$ ) і прямий зв'язок між тривогою і фібриногеном ( $r=0,550$ ,  $p \leq 0,01$ ), СРБ ( $r=0,537$ ,  $p \leq 0,01$ ). Таким чином, у всіх групах пацієнтів висока тривога супроводжувалася зниженням гемоглобіну та альбуміну і підвищенням фібриногену, СРБ.

Шкала депресії негативно корелює із показниками гемоглобіну ( $r=-0,597$ ,  $p \leq 0,01$ ), альбуміну ( $r=-0,543$ ,  $p \leq 0,01$ ) та прямо корелює із показниками фібриногену ( $r=0,433$ ,  $p \leq 0,01$ ), СРБ ( $r=0,383$ ,  $p \leq 0,01$ ) і ЛДГ ( $r=0,276$ ,  $p \leq 0,05$ ). Це означає, що висока депресія супроводжується низьким рівнем гемоглобіном та альбуміном і високими показниками фібриногену, СРБ та ЛДГ.

З отриманих даних можна припустити, що існує прямий зв'язок між показниками когнітивних функцій і показниками гемоглобіну та альбуміну, а також зворотний зв'язок із поканиками фібриногену, феритину, СРБ. Високим показникам втоми відповідали низькі показники гемоглобіну та альбуміну і високі показники

фібриногену, СРБ, ЛДГ. Висока тривога супроводжувалась зниженням гемоглобіну та альбуміну і підвищенням фібриногену, СРБ. Низький рівень гемоглобіну та альбуміну і високий показник фібриногену, СРБ та ЛДГ спостерігався у пацієнтів з високим рівнем депресії.

### **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5:**

1. Отримані результати у ході дослідження дали можливість зробити висновок, що у пацієнтів із постковідним синдромом (через 1 рік після перенесеного COVID-19) при наявності ЦВП відмічалось підвищення значення СРБ і нижчі значення гемоглобіну та альбуміну. У пацієнтів без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) швидше, у порівнянні з іншими і наявність ЦВП не впливала на відновлення.

2. Встановлено, що у пацієнтів із об'єктивно підтвердженими гіпо-/аносмією чи гіпо-/агевзією достовірно нижчі показники відкладеного повторення ( $p \leq 0,01$ ).

3. Наявність постковідного синдрому у пацієнтів із ЦВП призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників рівня втоми і тривоги, на що вказують достовірні відмінності між групами у показниках когнітивних функцій ( $\chi^2=36,419$ ,  $p \leq 0,01$ ), втоми ( $\chi^2=37,251$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $\chi^2=37,981$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресії ( $\chi^2=37,171$ ,  $p \leq 0,01$ ).

### **ПУБЛІКАЦІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ РОЗДІЛУ 5:**

Марштупа В. В. Насонова Т. І. Лабораторні, клініко-неврологічні та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з цереброваскулярним захворюванням. Міжнародний неврологічний журнал. 2023;19(5):8-15. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1011>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи досліджуваних, проведено клінічне, лабораторне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп;*



*здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розуміння важкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 було вивчене з такою ж кількістю суперечок і загадок, як і сама хвороба, яку він викликає. 30 січня 2020 року ВООЗ оголосила спалах захворюваності надзвичайною міжнародною проблемою охорони здоров'я, а 11 березня 2020 року COVID-19 було оголошено глобальною пандемією [21]. Пацієнти з COVID-19 належать переважно до вікової групи 40-70 років і найчастіше присутні з лихоманкою, болями в тілі, задишкою, нездужанням та сухим кашлем, і можуть мати безсимптомний, легкий, середнього важкості або тяжкий перебіг [95,114,115,300]. Деякі пацієнти можуть також мати симптоми шлунково-кишкового тракту, такі як біль у животі, блювота чи діарея [37,75].

Більшість досліджень показують, що неврологічне залучення COVID-19 відбувається у літніх пацієнтів, часто з попереднім анамнезом неврологічного порушення, і часто у пацієнтів з судинними факторами ризику [76,93]. Залученість нервової системи, здавалося б, закономірно пов'язана з гіршими результатами коронавірусної хвороби, смертністю та підвищеною інвалідністю у тих, хто вижив, хоча деякі дослідження показали, що неврологічні синдроми не обмежуються лише тяжкохворими [32]. Довгострокові ускладнення зараження COVID-19 прицільно досліджуються. Точні молекулярні механізми цих проявів ще не вивчені, але, скоріш за все, вкрай неоднорідні. Вони можуть включати прямі або непрямі наслідки зараження SARS-CoV-2 [53]. Іншим поясненням може бути аутоімунізація через таргетування самогенів внаслідок порушення регуляторної реакції Т-клітин або молекулярної мімікрії [77,149].

Подальші дослідження повинні стосуватися як короткострокових, так і важливих довгострокових неврологічних наслідків зараження COVID-19, а також того, як ми можемо найкращим чином пом'якшити інвалідизуючі наслідки та уникнути хвороби.

Спираючись на наведені вище положення, за мету дисертаційного дослідження обрали дослідити клініко-неврологічні, нейропсихологічні та

лабораторні показники у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2, як визначальних прогностичних факторів у перебігу ЦВП.

Досягнення визначеної мети реалізовано через виконання наступних завдань: дослідження клініко-неврологічних, нейропсихологічних і лабораторних особливостей, у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2 та порівняння їх із контрольними групами; з'ясування наявності, характеру і ступеню кореляційної залежності між клініко-неврологічними, нейропсихологічними, та лабораторними показниками у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2; визначення особливостей змін між нейропсихологічними і лабораторними показниками у пацієнтів із певними видами ЦВП, що переносять SARS-CoV-2; встановлення часового характеру змін клініко-неврологічних, нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із ЦВП, що перенесли SARS-CoV-2; удосконалення методів діагностики у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, що впливають на перебіг захворювання.

В процесі виконання роботи обстежено одну основну (71 особа) і три контрольних (40, 39 і 30 осіб) групи досліджуваних середнього віку. Критерії включення спостережень до основної когорти були наступними: вік пацієнтів: відповідний діагноз ЦВП встановлено вперше у період від 46 до 65 років; встановлений діагноз ХІМ + ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2-3 на рік)), наявність ХІМ + ТІА в анамнезі, НІШ із МНД (парез у кінцівках до 4 балів) у віковий період від 46 до 65 років; тривалість хвороби - до 3 років; підтвержене інфікування SARS-CoV-2; підписана форма інформованої згоди пацієнта для участі у клінічному дослідженні.

Серед основних критеріїв невключення з дослідження слід відзначити: вік пацієнтів: менше 46 та більше за 65 років; встановлений діагноз ХІМ на фоні гіпертонічної хвороби (3 ступінь, III стадія; тривалість хвороби понад 3 роки, неускладнені гіпертонічні кризи); ішемічний інсульт із грубим неврологічним дефіцитом; наявність у пацієнтів тяжкої соматичної патології, психічних розладів, онкопатології, перебіг яких безпосередньо чи опосередковано впливає на

нейропсихологічні, психометричні чи лабораторні показники, які передбачені даним дослідженням; будь-яке захворювання у гострому періоді, в тому числі інфекційні (крім SARS-CoV-2); інші захворювання нервової системи, крім описаних у критеріях включення.

Для дослідження клініко-неврологічних, нейропсихологічних, і лабораторних показників у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, залежно від наявної патології в анамнезі, із загальної сукупності обстежених (71 особа) основної групи, сформовано 3 підгрупи: ХІМ + ГХ із ЧК (n = 21), ХІМ + ТІА в анамнезі (n = 20) й НІШ із МНД (n = 30).

Всі пацієнти та досліджувані контрольні групи піддавалися ретельному клініко-неврологічному (анамнез, фізикальне обстеження, клініко-неврологічний огляд), лабораторному (загальний аналіз крові (лейкоцити, тромбоцити, лімфоцити, паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли, ШОЕ), коагулограма (фібриноген, ПТІ), СРБ, Д-димер, ПКТ, альбумін, феритин, ЛДГ) і нейропсихологічному обстеженню.

Реалізація завдання із дослідження нейропсихологічних особливостей передбачала вибір оптимальних когнітивних і психоемоційних шкал. Панель нейропсихологічних досліджень було сформовано на підставі аналізу результатів застосування сучасних способів оцінки стану пізнавальних функцій людини [1, 8, 11, 16, 17, 18]. Тестами, що найбільше відповідають меті та завданням даного наукового дослідження, визнані: МоСА в модифікації P. Julayanont та N. Carson; MMSE; FAB, BAI, HDRS, FAS. Обчислювали сумарний бал  $\Sigma$ МоСА та бальні оцінки в когнітивних доменах OIS, AIS, LIS, VIS, MIS і EIS.

Для всіх пацієнтів було визначено показники загального аналізу крові, коагулограми (фібриноген, ПТІ), Д-димеру, СРБ, альбуміну, феритину, ЛДГ, ПКТ.

Для статистичної обробки отриманих даних використовувалось програмне забезпечення Microsoft® Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22.0.

Представлення даних подано у вигляді середнього значення та середнього квадратичного відхилення ( $M \pm SD$ ), а також розраховано медіанне значення ( $Me$ ) та міжквартильний інтервал ( $QI - QIII$ ).

Використання статистичних критеріїв базувалось на перевірці нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Для даних, розподілених нормально ( $p \geq 0,05$ ) використано параметричні критерії (t-критерій Стьюдента), для даних у яких розподіл відхилявся від нормального використано непараметричні критерії (U-Манна-Уїтні, Н-Краскела Уоллеса).

Для виявлення взаємозв'язку між показниками використано кореляційний аналіз. Оскільки дані мають різний розподіл, використано розрахунок коефіцієнта рангової кореляції за Спірменом ( $r_s$ ). Коефіцієнт кореляції вважався достовірним при  $p \leq 0,05$ . Значення коефіцієнта оцінювались виходячи із градації:  $r_s = 0$  – зв'язок відсутній;  $r_s = 0,1 - 0,4$  слабкий;  $0,5 - 0,69$  – достатній;  $0,7 - 0,9$  – високий.

З метою з'ясування закономірностей змін когнітивних функцій і психоемоційного статусу у пацієнтів із наявною ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, у залежності від виду ЦВП сформовано три підгрупи обстежених основної групи (ОГ). До першої підгрупи (ОГ<sub>ХІМ + ГХ із чк</sub>: 52 – 62 р.,  $M \pm SD = 57,5 \pm 5,6$ ) залучено 21 пацієнт, якому встановлений діагноз ХІМ на фоні ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія) із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2 - 3 на рік), у тому числі: жінок – 13 (61,9%), чоловіків – 8 (38,1%). До другої підгрупи (ОГ<sub>ХІМ + ТІА в анамнезі</sub>: 53 – 65 р.,  $M \pm SD = 59,0 \pm 6,1$ ) залучено 20 пацієнтів із наявністю ХІМ із ТІА в анамнезі, у тому числі: жінок – 11 (65,0%), чоловіків – 9 (45,0%). До третьої підгрупи (ОГ<sub>нпш із мнд</sub>: 54 – 64 р.,  $M \pm SD = 59,7 \pm 5,7$ ) залучено 30 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом (парез у кінцівках до 4 балів) у тому числі: жінок – 12 (60,0%), чоловіків – 18 (40,0%). ЦВП в усіх пацієнтів була діагностована після 46 років із тривалістю до 3 років.

Для порівняння отриманих даних і встановлення кореляційних зв'язків було створено відповідно три контрольні групи (КГ). До першої контрольної групи увійшли пацієнти із наявною ЦВП без SARS-CoV-2 в анамнезі, що відповідно до ЦВП були поділені на три підгрупи. До першої підгрупи (КГ<sub>ХІМ + ГХ із чк</sub>: 53 – 60 р.,  $M \pm SD = 56,3 \pm 3,6$ ) залучено 13 пацієнтів, яким встановлений діагноз ХІМ на фоні ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія) із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2 - 3

на рік)), у тому числі: жінок – 6 (46,6%), чоловіків – 7 (53,4%). До другої підгрупи (КГ<sub>ХІМ + ТІА</sub> в анамнезі: 54 – 61 р.,  $M \pm SD = 57,0 \pm 3,8$ ) залучено 13 пацієнтів із наявністю ХІМ і ТІА в анамнезі, у тому числі: жінок – 8 (61,5%), чоловіків – 5 (38,5%). До третьої підгрупи (КГ<sub>НПШ із МНД</sub>: 52 – 65 р.,  $M \pm SD = 58,7 \pm 6,6$ ) залучено 14 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт із мінімальним неврологічним дефіцитом (парез у кінцівках до 4 балів) у тому числі: жінок – 9 (64,3%), чоловіків – 5 (35,7%). ЦВП в усіх пацієнтів була діагностована після 46 років із тривалістю до 3 років.

До другої групи контролю увійшли 39 пацієнтів із SARS-CoV-2 без наявної ЦВП в анамнезі (КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: 52 – 65 р.,  $M \pm SD = 57,4 \pm 6,6$ ), у тому числі: жінок – 25 (64,1%), чоловіків – 14 (35,9%). До третьої групи контролю увійшли 30 здорових добровольців без наявної ЦВП і SARS-CoV-2 (КГ<sub>без SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>: 54 – 62 р.,  $M \pm SD = 55,1 \pm 2,6$ ), у тому числі: жінок – 16 (53,3%), чоловіків – 14 (46,7%).

На підставі отриманих результатів визначено критерії включення щодо даних нейропсихологічних обстежень. Припустимою вважалася бальна оцінка: за шкалою MMSE – не менше 24; FAB – 16; MoCa – 18 балів. Щодо бальних оцінок психоемоційних шкал не було обмежень, але критерієм виключення вважалося наявність генералізованого тривожного (F40-F48) і депресивного розладу (F30–F39) в анамнезі.

Під час аналізу даного фрагменту наукового дослідження дійшли висновків, що у пацієнтів із ЦВП, інфікованих SARS-CoV-2, виявляється зниження показників за шкалами MMSE (13,4%), MoCa (17,4%) і FAB (30%) і дані показники статистично нижчі, ніж у контрольних групах: MMSE ( $H = -7,09$ ,  $p \leq 0,01$ ), MoCa ( $H = -8,17$ ,  $p \leq 0,01$ ), FAB ( $H = -8,17$ ,  $p \leq 0,01$ ), а також вищий рівень депресії ( $H = 6,87$ ,  $p \leq 0,01$ ).

При аналізі даних когнітивних тестів у загальній когорті трьох підгруп відповідно до ЦВП, показник MoCa у пацієнтів з НПШ із МНД знаходився на пограничному рівні ( $Me = 26,77 \pm 2,18$ ), показник тривоги в усіх трьох підгрупах був підвищений з незначним переважанням у пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК. При детальному аналізі кожної патології, інфікованих і неінфікованих SARS-CoV-2

було виявлено, що когнітивні функції були знижені у пацієнтів з НПШ із МНД, інфікованих SARS-CoV-2, що вказує на легкі когнітивні зміни у даних пацієнтів. Рівень тривоги в інфікованих пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК та НПШ із МНД знаходився вище референтних значень без статистично значимої різниці між основною і контрольною групами.

Проведений кореляційний аналіз в усіх підгрупах пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, свідчить про сильний зворотній кореляційний зв'язок між показниками когнітивних і психоемоційних доменів. Сильний зворотній кореляційний зв'язок встановили між доменами зорово-конструктивної функції, виконавчим, уваги, пам'яті і показниками втоми, тривоги. Не було встановлено статистично значимої різниці даних результатів від виду ЦВП.

З метою з'ясування ранніх лабораторних маркерів у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2 і закономірностей змін когнітивних функцій і психоемоційного статусу у залежності від виду ЦВП сформовано три підгрупи обстежених основної (ОГ<sub>ХІМ + ГХ із ЧК</sub>, ОГ<sub>ХІМ + ТІА</sub>, ОГ<sub>НПШ із МНД</sub>) і контрольної (КГ<sub>ХІМ + ГХ із ЧК</sub>, КГ<sub>ХІМ + ТІА</sub>, КГ<sub>НПШ із МНД</sub>) груп. Отримані результати порівняні між підгрупами, а також із КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>.

Усім пацієнтам ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> у межах стаціонарного лікування було проведено ПЛР-тест на виявлення РНК вірусу COVID-19, що підтвердив інфікування SARS-CoV-2. У пацієнтів КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> тест підтвердив відсутність інфікування.

Для всіх пацієнтів було визначено показники загального аналізу крові, коагулограми (фібриноген, ПТІ), Д-димеру, СРБ, альбуміну, феритину, ЛДГ, ПКт. Серед показників загального аналізу крові до уваги взялися рівень гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, тромбоцитів, ШОЕ, співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів і тромбоцитів/лімфоцитів. ПКт визначили 30 пацієнтам (15 – ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і по 7 – КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub>).

У більшості пацієнти основної групи і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> показники гемоглобіну знаходились нижче норми (63,4% і 53,8% відповідно), у той час, як у КГ<sub>ЦВП без SARS-</sub>

CoV-2 75% підпадали під референтні значення. Проаналізовані дані свідчать, що у всіх трьох групах у більшості пацієнтів показник лейкоцитів знаходився у нормативних межах. У більшості пацієнтів основної групи і КГ SARS-CoV-2 без ЦВП значення лімфоцитів знаходились нижче норми (72,5% і 76,9% відповідно), у той час, як у КГ ЦВП без SARS-CoV-2 95% відповідали нормі. В усіх трьох групах показники паличкоядерних нейтрофілів знаходились у референтних межах, у той час, як в ОГ ЦВП, SARS-CoV-2 і КГ SARS-CoV-2 без ЦВП відзначалась сегментоядерна нейтрофілія на відміну від КГ ЦВП без SARS-CoV-2. Рівень тромбоцитів у всіх трьох групах знаходився у референтних межах у більшості обстежених. У більшості пацієнтів основної групи і КГ SARS-CoV-2 без ЦВП значення СНЛ знаходились вище норми (63,4% і 60,0% відповідно), у той час, як у КГ ЦВП без SARS-CoV-2 100% відповідали нормі.

Особлива увага у даній дисертаційній роботі надавалася дослідженню згортання крові, під час якого було виділено три основні показники: фібриноген, ПТІ і Д-димер, як маркери гіперкоагуляції і ризику утворення тромбоутворення.

У більшості пацієнтів основної групи і КГ SARS-CoV-2 без ЦВП значення фібриногену знаходились вище норми (75,3% і 74,3% відповідно), у той час, як у КГ ЦВП без SARS-CoV-2 92,5% відповідали нормі. Рівень ПТІ у всіх трьох групах знаходився у референтних межах у більшості кількості обстежених. У пацієнтів основної групи і КГ SARS-CoV-2 без ЦВП значення Д-димеру відповідало приблизно одному розподілу між нормою і ненормою, у той час, як у КГ ЦВП без SARS-CoV-2 100,0 % відповідали нормі. В абсолютній більшості пацієнтів показник СРБ в основній і КГ SARS-CoV-2 без ЦВП знаходився у межах «вище норми», у той час, як у КГ ЦВП без SARS-CoV-2 його значення не виходило за референтні межі. У більшості пацієнтів основної і контрольних груп показники альбуміну знаходилися у межах референтних значень. В абсолютній більшості пацієнтів показник феритину в основній і КГ SARS-CoV-2 без ЦВП знаходився у межах «вище норми», у той час, як у КГ ЦВП без SARS-CoV-2 його значення знаходилося у референтних межах. У пацієнтів основної групи і КГ SARS-CoV-2 без ЦВП рівень ЛДГ відповідало приблизно одному розподілу між нормою і ненормою, у той час, як у КГ ЦВП без SARS-CoV-2 100,0 % відповідали нормі. Згідно отриманих даних рівень ПКТ у всіх трьох групах знаходився в більшості досліджених у референтних



межах.

Порівнюючи отримані результати за критерієм Стьюдента, встановлено наявність достовірних відмінностей у лабораторних показниках крові між групами ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>SARS-CoV-2 без ЦВП</sub> та відсутність таких відмінностей між групами ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> і КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub>.

Виявлено, що існують статистичні достовірні відмінності між групами пацієнтів. Вони чітко засвідчують, що у групі пацієнтів, які мали захворювання на SARS-CoV-2, статистично підтверджено вихід за межі референтних значень лабораторних показників. Зокрема, це стосується показників лейкоцитів ( $t=3,18$ ,  $p\leq 0,01$ ), лімфоцитів ( $t=3,83$ ,  $p\leq 0,001$ ), паличкоядерних нейтрофілів ( $t=2,33$ ,  $p\leq 0,05$ ), сегментоядерних нейтрофілів ( $t=2,29$ ,  $p\leq 0,05$ ), тромбоцитів ( $t=2,86$ ,  $p\leq 0,01$ ), СТЛ ( $t=3,97$ ,  $p\leq 0,001$ ) ШОЕ ( $t=2,17$ ,  $p\leq 0,05$ ), фібриногену ( $t=2,53$ ,  $p\leq 0,05$ ), ПТІ ( $t=3,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), Д-димеру ( $t=2,11$ ,  $p\leq 0,05$ ), СРБ ( $t=2,97$ ,  $p\leq 0,01$ ), феритину ( $t=3,22$ ,  $p\leq 0,01$ ), ЛДГ ( $t=2,46$ ,  $p\leq 0,05$ ) і ПКТ ( $t=2,64$ ,  $p\leq 0,05$ ).

У результаті проведеного кореляційного аналізу між показниками нейропсихологічних функцій з лабораторними показниками пацієнтів основної групи не було знайдено статистично значущого кореляційного зв'язку між значенням ШОЕ, тромбоцитів, лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, ПТІ, фібриногену, СРБ та показниками нейропсихологічних функцій. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між значеннями показників шкали МоСа і рівнем лейкоцитів ( $r=0,477$ ,  $p\leq 0,01$ ), рівнем феритину і тривогою ( $r=0,658$ ,  $p\leq 0,01$ ), а також рівнем ЛДГ і тривогою ( $r=0,593$ ,  $p\leq 0,01$ ). Крім того, виявлено зворотний кореляційний зв'язок між балом за шкалою MMSE і прокальцитоніном ( $r=-0,622$ ,  $p\leq 0,01$ ), рівнем гемоглобіну і тривогою ( $r=-0,712$ ,  $p\leq 0,01$ ), депресією ( $r=-0,644$ ,  $p\leq 0,05$ ), втомою ( $r=0,694$ ,  $p\leq 0,01$ ).

Додатково був проведений аналіз між окремими доменами тесту МоСа і лабораторними показниками. У результаті даного кореляційного аналізу встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником лейкоцитів і EIS ( $r=0,738$ ,  $p\leq 0,01$ ), а також лейкоцитів і VIS ( $r=0,692$ ,  $p\leq 0,01$ ).

У групі КГ<sub>ЦВП без SARS-CoV-2</sub> зв'язку між показниками окремих доменів МоСа з

лабораторними показниками пацієнтів не виявлено. У групі КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП зв'язку між показниками окремих доменів МоСа з лабораторними показниками пацієнтів не виявлено.

Порівняння результатів лабораторних тестів в ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub> між ГХ із ЧК, ПІА і П із МНД за критерієм Краскала-Уолеса показало відмінності у показниках аналізу крові між підгрупами пацієнтів. Так у підгрупі пацієнтів із ГХ із ЧК достовірно нижчі показники гемоглобіну ( $p \leq 0,01$ ), проте вищі показники СРБ ( $p \leq 0,001$ ), феритину ( $p \leq 0,01$ ), ЛДГ ( $p \leq 0,001$ ) і ПКт ( $p \leq 0,001$ ). У той час у підгрупі пацієнтів з П із МНД нижчі показники лейкоцитів ( $p \leq 0,001$ ), проте вищі показники СНЛ ( $p \leq 0,01$ ), фібриногену ( $p \leq 0,01$ ), Д-димеру ( $p \leq 0,01$ ).

Не встановлено різниці між підгрупами за характеристиками лімфоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, тромбоцитів, СТЛ, ШОЕ, ПТІ, альбуміну.

Аналіз даного фрагменту дисертаційної роботи дозволив прийти до висновків, що в абсолютній більшості пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 (ОГ<sub>ЦВП, SARS-CoV-2</sub>/КГ<sub>SARS-CoV-2</sub> без ЦВП), показники виходили за рамки норми: гемоглобін (77,5%/79,4%), лімфоцити (75,8%/82%), сегментоядерні нейтрофіли (68,7%/71,7%), СНЛ (63,4%/60,0%), ШОЕ (82%/84,6%), фібриноген (77,3%/82,1%), СРБ (97,0%/97,4%), феритин (84,5%/82,1%). Показники СТЛ, ПТІ, Д-димеру, альбуміну і ЛДГ не показали значного перевищення нормативних значень у порівнянні із пацієнтами, що неінфіковані SARS-CoV-2. Встановлено статистичні відмінності у показниках лабораторних тестів пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, та неінфікованих ( $p \leq 0,05$ ).

У пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, встановлено прямий кореляційний зв'язок між значеннями шкали МоСа ( $r=0,477$ ,  $p \leq 0,01$ ), окремими її доменами, а саме EIS (0,738,  $p \leq 0,01$ ), LIS (0,692,  $p \leq 0,01$ ) і рівнем лейкоцитів що вказує на зниження балу при тенденції пацієнтів до лейкопенії. Також прямий кореляційний зв'язок встановлений між рівнем феритину і тривогою (0,658,  $p \leq 0,01$ ), а також рівнем ЛДГ і тривогою (0,593,  $p \leq 0,01$ ), що вказує на зростання балу за шкалою ВАІ при підвищених показниках феритину і ЛДГ. Крім того, виявлено

зворотний кореляційний зв'язок між балом за шкалою MMSE і прокальцитоніном ( $r=-0,622$ ,  $p\leq 0,01$ ), а зниження рівня гемоглобіну корелює із вищими балами за шкалами BAI ( $-0,712$ ,  $p\leq 0,01$ ), HDRS ( $-0,644$ ,  $p\leq 0,01$ ) і FAS ( $-0,694$ ,  $p\leq 0,01$ ).

У пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК, що переносять SARS-CoV-2, достовірно нижчі показники гемоглобіну ( $p\leq 0,01$ ), проте вищі показники СРБ ( $p\leq 0,001$ ), феритину ( $p\leq 0,01$ ), ЛДГ ( $p\leq 0,001$ ) і ПКт ( $p\leq 0,001$ ) у порівнянні із пацієнтами, інфікованими SARS-CoV-2 із ХІМ + ТІА в анамнезі та НПШ із МНД. У той час у пацієнтів з НПШ із МНД, інфікованих SARS-CoV-2, виявлено нижчі показники лейкоцитів ( $p\leq 0,001$ ), проте вищий рівень СНЛ ( $p\leq 0,01$ ), фібриногену ( $p\leq 0,00$ ), Д-димеру ( $p\leq 0,01$ ) у порівнянні із пацієнтами із ХІМ + ГХ із ЧК і ХІМ + ТІА, що переносять SARS-CoV-2.

З метою з'ясування клініко-неврологічних, лабораторних, та нейропсихологічних особливостей перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з ЦВП сформовано чотири групи обстежених: основну і три контрольні. До основної групи (ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub>: 52 – 65 р.,  $M\pm SD = 58,4\pm 6,6$ ) залучено 20 пацієнтів, яким встановлений діагноз ХІМ на фоні ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія) із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2-3 на рік), ХІМ + ТІА в анамнезі, а також НПШ із МНД (парез у кінцівках до 4 балів) із перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 із симптомами post-COVID: у тому числі: жінок – 11 (52,4%), чоловіків – 9 (47,6%). ЦВП в усіх пацієнтів була діагностована після 46 років із тривалістю до 3 років.

До першої контрольної групи (КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub>: 52 – 60 р.,  $M\pm SD = 55,7\pm 3,6$ ) залучено 15 пацієнтів, яким встановлений діагноз ХІМ + ГХ (1-2 ступінь, I-II стадія) із частими ускладненими гіпертонічними кризами (до 2-3 на рік), ХІМ + ТІА в анамнезі, а також НПШ із МНД (парез у кінцівках до 4 балів) із перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 без симптомів post-COVID: у тому числі: жінок – 7 (46,7%), чоловіків – 8 (53,3%). ЦВП в усіх пацієнтів була діагностована після 46 років із тривалістю до 3 років.

До другої контрольної групи (КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub>: 54 – 65 р.,  $M\pm SD = 60,1\pm 5,1$ ) залучено 15 пацієнтів, які перенесли інфекцією SARS-CoV-2 із наявними симптомами post-COVID, але в анамнезі яких відсутня ЦВП: у тому числі: жінок –

10 (66,7%), чоловіків – 5 (33,3%).

До третьої контрольної групи (КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub>: 52 – 65 р.,  $M \pm SD = 59,8 \pm 5,9$ ) залучено 15 пацієнтів, які перенесли інфекцією SARS-CoV-2, без симптомів post-COVID, в анамнезі яких відсутня ЦВП: у тому числі: жінок – 10 (66,7%), чоловіків – 5 (33,3%).

За загальною тривалістю освіти (ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub>:  $14,5 \pm 3,1$  р.; КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub>:  $14,4 \pm 2,7$  р.; КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub>:  $13,6 \pm 3,4$  р.; КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub>:  $14,4 \pm 2,4$  р.) та співвідношенням вища/середня спеціальна/середня освіта групи були статистично порівняними.

У групі пацієнтів із ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub> превалювали скарги на відчуття «туману у голові» (100,0 %), головокружіння (60,0%), емоційну лабільність (95,0%), підвищену втомлюваність (90,0%), погіршення пам'яті (50,0%) порушення сну (60,0%), шум у вухах (75,0%).

Відповідно у пацієнтів КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub> - на відчуття «туману у голові» (100,0 %), головний біль (66,7%), головокружіння (53,3%), емоційну лабільність (93,3%), підвищену втомлюваність (73,3%), порушення сну (66,7%).

У КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub>, КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub> не простежувалося типових скарг, характерних для постковідного синдрому.

За результатами неврологічного обстеження у досліджуваних ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub> і КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub> виявлено вестибулярну атаксію (50,0% і 0,0% відповідно), гіпо-/агевзію (20,0% і 20,1%), гіпо-/аносмію (45,0 і 40,2%), симптоми орального автоматизму (40,0% і 0,0%). Формування астеничного синдрому констатовано у 75,0% досліджуваних основної групи і 80,0% КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub>.

Формування основної групи і груп контролю виявилось складним завданням, оскільки оцінювалась наявність постковідного синдрому у пацієнтів після одного року після перенесеної SARS-CoV-2. Задля досягнення максимально достовірного розмежування ознак за принципом норма/патологія ретроспективно проаналізовано дані медичної картки амбулаторного хворого усіх 65 досліджуваних.

На підставі отриманих результатів визначено критерії включення щодо даних

нейропсихологічних обстежень. Припустимою вважалася бальна оцінка за шкалою MoCa – 18 балів і вище. Щодо бальних оцінок психоемоційних шкал не було обмежень, але критерієм виключення вважалася наявність генералізованого тривожного (F40-F48) і депресивного розладу (F30–F39) в анамнезі.

Для всіх пацієнтів було проведено визначення гемоглобіну, фібриногену, СРБ, альбуміну, феритину, ЛДГ.

Отримані результати свідчать про те, що в ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub> (n=20) виявлено середні показники гемоглобіну (M=115,15±4,93) та альбуміну нижче норми (M=32,15±1,53); вище норми показники фібриногену (M=6,04±0,82), СРБ (M=5,50±0,68). Показники феритину (M=270,35±139,56) та ЛДГ (M=343,90±65,34) знаходяться у межах норми.

У КГ<sub>post-COVID без ЦВП</sub> (n =15) виявлено нижче норми показники гемоглобіну (M=113,46±4,61) та альбуміну (M=31,66±1,84); вище норми показники фібриногену (M=5,37±1,15). Показники феритину (M=232,40±108,38), СРБ (M=4,53±1,59) і ЛДГ (M=338,13±50,49) знаходяться у межах норми.

У пацієнтів КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub> (n =15) усі досліджувані показники виявлено у межах норми показники гемоглобіну (M=129,53±6,69), фібриногену (M=3,61±0,39), СРБ (M=2,93±0,96), альбуміну (M=39,00±2,65), феритину (M=164,00±69,77), ЛДГ (M=298,13±69,21).

Встановлено, що пацієнти КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub> (n =15), як і КГ<sub>ЦВП без post-COVID</sub>, мають у межах норми показники гемоглобіну (M=129,86±8,99), фібриногену (M=3,39±0,62), СРБ (M=2,33±1,23), альбуміну (M=41,67±4,10), феритину (M=168,60±72,51), ЛДГ (M=296,93±53,69).

Таким чином, результати дослідження показують, що постковідний період у пацієнтів з ЦВП визначався затримкою відновлення та приведення до норми лабораторних показників крові, а саме гемоглобіну, альбуміну, фібриногену і СРБ.

Крім того, у пацієнтів із ЦВП без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично достовірно ( $p \leq 0,05$ ) швидше, у порівнянні з іншими групами.

Очевидно, що через рік після COVID-19 у пацієнтів із постковідним

синдромом зберігаються підвищеними показники гемоглобіну, альбуміну, фібриногену. Можна припустити, що тривалі зміни показників крові сприяють прогресуванню ЦВП та додатковим ускладненням.

Згідно отриманих результатів виявлено, що в ОГ<sub>ЦВП, post-COVID</sub> чоловіки (n=9) мають статистично вищі показники феритину, ніж жінки (n=11) (t=7,91, p≤0,01). Проте, якщо порівнювати отримані значення із нормативними для жінок (13-150 мкг/л) та чоловіків (30-400 мкг/л), то можна стверджувати, що вони збільшені не критично, як у чоловіків, так і жінок.

У КГ<sub>post-COVID</sub> без ЦВП виявлено статистичні відмінності між чоловіками (n=5) та жінками (n=10) за показниками феритину (t=4,85, p≤0,01). У даному випадку у чоловіків середній показник (M=351,2) вище, ніж у жінок, проте знаходиться у межах норми, тоді як у жінок він явно вище нормативного значення (M=173).

Пацієнти КГ<sub>ЦВП</sub> без post-COVID мають відмінності між чоловіками (n=8) та жінками (n=7) за показниками гемоглобіну (t=3,96, p≤0,01) та феритину (t=2,64, p≤0,05). Хоча, враховуючи нормативні значення, обидва показники у групах знаходяться у межах норми.

У пацієнтів КГ<sub>без ЦВП, без post-COVID</sub> виявлені відмінності між чоловіками (n=5) і жінками (n=10) за показниками гемоглобіну (t=50,26, p≤0,01) і феритину (t=50,23, p≤0,01), проте у даному випадку обидва показники для жінок і чоловіків є нормативними.

При аналізі отриманих результатів, заснованих на гендерних відмінностях, не було отримано переконливих даних щодо гендерних відмінностей у групах, за винятком рівня феритину (t=4,85, p≤0,01) у представників жіночої статі КГ<sub>post-COVID</sub> без ЦВП.

Для виявлення відмінностей між 4 групами пацієнтів використано критерій Краскала-Уоллеса. Методом ранжирування показників аналізу крові отримано середній ранг (R) по кожному показнику кожної групи, а також визначено статистику критерію ( $\chi^2$ ). Достовірність отриманих даних визначалася порівнянням із критичними значеннями критерію:  $\chi^2=8,46$  (p≤0,01),  $\chi^2=5,81$  (p≤0,05). У випадку, якщо отримане значення  $\chi^2$  більше або рівне критичному

значенню, то приймалась гіпотеза про існування відмінностей у показниках крові між групами.

Згідно отриманих даних існують статистично достовірні відмінності у показниках гемоглобіну ( $N=45,618$ ,  $p \leq 0,01$ ). Зокрема, найнижчий рівень гемоглобіну у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП ( $R=16,43$ ), а найвищий у групі пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП ( $R=50,53$ ).

Також встановлено відмінності у показних фібриногену ( $\chi^2=41,573$ ,  $p \leq 0,01$ ). Найменший показник у групі пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R=15,17$ ), найвищий у групі пацієнтів із постковідним синдромом із ЦВП ( $R=50,35$ ).

Виявлено статистично значимі відмінності у показниках СРБ ( $\chi^2=38,119$ ,  $p \leq 0,01$ ). Найнижчі значення спостерігаються у групі пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R=15,83$ ), найвищі у групі пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП ( $R=50,45$ ).

Є відмінності у показниках альбуміну між групами ( $\chi^2=48,257$ ,  $p \leq 0,01$ ). Найменші значення виявлено у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП ( $R=16,43$ ), а найвищі у групі пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R=52,23$ ).

За показником феритину теж встановлені статистичні відмінності ( $\chi^2=14,675$ ,  $p \leq 0,01$ ). Найменші значення виявлено у групі пацієнтів без постковідного синдрому і без ЦВП ( $R=22,20$ ). Найвищі у групі пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП ( $R=42,18$ ).

За показником ЛДГ статистичні відмінності між групами досліджуваних не виявлені ( $\chi^2=6,224$ ,  $p \geq 0,05$ ).

Таким чином, у пацієнтів основної групи найвищі показники фібриногену, СРБ і феритину. Навіть через рік після перенесеного COVID-19 у пацієнтів із ЦВП так і не відновились показники крові до нормативних значень. З іншого боку, саме ЦВП нерідко супроводжується підвищеним рівнем фібриногену, що може сприяти тромбоутворенню. Але наявність характеристик запального процесу в поєднанні з високим показником фібриногену безумовно сприяє прогресуванню захворювання

і може привести до різноманітних ускладнень.

Отримані результати демонструють, що у всіх групах пацієнтів показники когнітивних функцій знаходяться у межах норми ( $M=26,20\pm 1,19$ ;  $M=27,87\pm 0,83$ ;  $M=28,80\pm 1,26$ ;  $M=29,00\pm 0,65$ ).

За шкалою оцінки рівня втоми виявлено низькі значення втоми у пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП ( $M=21,05\pm 3,89$ ), пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП ( $M=21,40\pm 4,86$ ), пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП ( $M=11,87\pm 3,52$ ), без постковідного синдрому без ЦВП ( $M=12,00\pm 3,68$ ).

За шкалою тривоги Бека виявлено, що пацієнти з постковідним синдромом із ЦВП та пацієнти з постковідним синдромом без ЦВП мають середній рівень тривоги ( $M=10,25\pm 4,58$  і  $M=9,33\pm 3,55$  відповідно). У той час у групі пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП та без постковідного синдрому без ЦВП значення тривоги знаходяться у межах норми ( $M=3,60\pm 2,35$  та  $M=3,33\pm 1,11$ ).

За шкалою депресії Гамільтона отримано дані, які свідчать про те, що у пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП та пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП переважає легкий рівень депресії ( $M=6,75\pm 3,90$ ;  $M=8,60\pm 3,06$ ). У групі без постковідного синдрому із ЦВП та без постковідного синдрому без ЦВП значення депресії знаходяться у межах норми ( $M=2,06\pm 1,53$  і  $M=3,80\pm 1,41$ ).

Таким чином, у пацієнтів із постковідним синдромом із і без ЦВП встановлено середній рівень тривоги і легкий рівень депресії. В даних групах пацієнтів наявність ЦВП не впливала на рівень нейропсихологічного стану.

Порівняння результатів оцінки когнітивного статусу представників основної і контрольних груп за критерієм Краскала-Уоллеса не демонструє в ОГ<sub>ЦВП, Post-COVID</sub> достовірне зменшення сумарної бальної оцінки  $\sum$  MoCa ( $M_e - 26$  проти  $28/28/29$ ;  $p \geq 0,05$ ). Проте демонструє зменшення балів її складових: зорово-конструктивні/виконавчі функції ( $p \leq 0,001$ ); здатність до концентрації уваги (V) ( $p \leq 0,01$ ), (VI) ( $p \leq 0,01$ ); відкладене повторення (X) ( $p \leq 0,001$ ). Також можна відзначити достовірно меншу бальну оцінку у виконавчому ( $p \leq 0,001$ ); зорово-конструктивному ( $p = 0,01$ ); когнітивному доменах ( $p \leq 0,001$ ); домені уваги ( $p \leq 0,01$ ) і пам'яті ( $p \leq 0,001$ ).



Не встановлено різниці між групами за характеристиками назви (II), пам'ять (III), увага (IV), мова (VII, VIII); абстракція (IX), орієнтації в часі та просторі (XI, OIS).

Тобто, достовірно встановлено, що у пацієнтів із ЦВП і post-COVID відмічаються труднощі у здійсненні виконавчих завдань, концентрації уваги, а також короткочасного запам'ятовування. У той час, як у пацієнтів без ЦВП, але із наявним постковідним синдромом, вище перелічені показники варіюють із ширшими значеннями Q1... Q3, ніж в інших контрольних групах, але медіана залишається нижчою, порівняно з основною групою.

Встановлено, що у пацієнтів із post-COVID із зниженням/втратою нюху статистично нижчі показники відкладеного повторення в основній ( $p \leq 0,01$ ) та контрольній групах ( $p \leq 0,01$ ). Також бачимо, що у пацієнтів із post-COVID із зниженням/втратою смаку також нижчі показники відкладеного повторення в основній ( $p \leq 0,01$ ) та контрольній групах ( $p \leq 0,05$ ).

За даними таблиці, виявлені статистичні гендерні відмінності лише у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП. Встановлено, що у даній групі жінки мають вищі показники тривоги ( $t = -3,04$ ,  $p \leq 0,01$ ) та депресії ( $t = -2,85$ ,  $p \leq 0,05$ ). За іншими показниками та групами гендерних відмінностей не виявлено.

Згідно отриманих даних існують статистично достовірні відмінності між групами у показниках когнітивних функцій ( $\chi^2 = 36,419$ ,  $p \leq 0,01$ ), втоми ( $\chi^2 = 37,251$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $\chi^2 = 37,981$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресії ( $\chi^2 = 37,171$ ,  $p \leq 0,01$ ). Виявлено, що когнітивні функції найвищі у групі пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R = 48,00$ ), а найнижчі у пацієнтів з постковідним синдромом із ЦВП ( $R = 14,35$ ). Найвищі показники втоми мають пацієнти із постковідним синдромом із ЦВП ( $R = 45,05$ ), найменші виявлені у пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП ( $R = 17,50$ ). Показники тривоги є найвищими у пацієнтів із постковідним синдромом із ЦВП ( $R = 47,13$ ), а найнижчими у пацієнтів без постковідного синдрому без ЦВП ( $R = 16,63$ ). Депресія є найнижчою у пацієнтів без постковідного синдрому із ЦВП ( $R = 13,33$ ), найвищою вона виявилась у пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП ( $R = 14,35$ ).

Згідно отриманих даних стає очевидним, що наявність постковідного синдрому у пацієнтів із ЦВЗ призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників рівня втоми і тривоги, що у свою чергу веде до прогресування ЦВП із ускладненим перебігом.

За даними кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок між когнітивними функціями пацієнтів та гемоглобіном ( $r=0,455$ ,  $p\leq 0,01$ ), альбуміном ( $r=0,571$ ,  $p\leq 0,01$ ); і зворотній зв'язок між когнітивними функціями та фібриногеном ( $r=-0,605$ ,  $p\leq 0,01$ ), СРБ ( $r=-0,547$ ,  $p\leq 0,01$ ), феритином ( $r=0,408$ ,  $p\leq 0,01$ ). Отримані кореляції засвідчують те, що чим вищі когнітивні функції пацієнтів у всіх групах, тим вищі у них показники гемоглобіну та альбуміну, і тим нижчі показники фібриногену, феритину і СРБ.

Шкала втоми негативно корелює із показниками гемоглобіну ( $r=-0,600$ ,  $p\leq 0,01$ ), альбуміну ( $r=-0,691$ ,  $p\leq 0,01$ ) та прямо корелює із показниками фібриногену ( $r=0,618$ ,  $p\leq 0,01$ ), СРБ ( $r=0,656$ ,  $p\leq 0,01$ ) та ЛДГ ( $r=0,248$ ,  $p\leq 0,05$ ). Тобто чим вищі показники втоми пацієнтів, тим нижчі у них показники гемоглобіну та альбуміну, і тим вищі показники фібриногену, СРБ та ЛДГ.

Виявлено зворотній зв'язок між тривогою та гемоглобіном ( $r=-0,619$ ,  $p\leq 0,01$ ), альбуміном ( $r=-0,567$ ,  $p\leq 0,01$ ) і прямий зв'язок між тривогою і фібриногеном ( $r=0,550$ ,  $p\leq 0,01$ ), СРБ ( $r=0,537$ ,  $p\leq 0,01$ ). Таким чином, у всіх групах пацієнтів висока тривога супроводжувалася зниженням гемоглобіну та альбуміну і підвищенням фібриногену, СРБ.

Шкала депресії негативно корелює із показниками гемоглобіну ( $r=-0,597$ ,  $p\leq 0,01$ ), альбуміну ( $r=-0,543$ ,  $p\leq 0,01$ ) та прямо корелює із показниками фібриногену ( $r=0,433$ ,  $p\leq 0,01$ ), СРБ ( $r=0,383$ ,  $p\leq 0,01$ ) і ЛДГ ( $r=0,276$ ,  $p\leq 0,05$ ). Це означає, що висока депресія супроводжується низьким рівнем гемоглобіном та альбуміном і високими показниками фібриногену, СРБ та ЛДГ.

З отриманих даних можна припустити, що існує прямий зв'язок між показниками когнітивних функцій і показниками гемоглобіну та альбуміну, а також зворотний зв'язок із показниками фібриногену, феритину, СРБ. Високим показникам втоми відповідали низькі показники гемоглобіну та альбуміну і високі

показники фібриногену, СРБ, ЛДГ. Висока тривога супроводжувалась зниженням гемоглобіну та альбуміну і підвищенням фібриногену, СРБ. Низький рівень гемоглобіну та альбуміну і високий показник фібриногену, СРБ та ЛДГ спостерігався у пацієнтів з високим рівнем депресії.

Отримані результати у ході даного фрагменту дисертаційної роботи дали можливість зробити висновок, що пацієнти з постковідним синдромом (через 1 рік після перенесеного COVID-19) мали нижчі значення гемоглобіну та альбуміну і вище норми показники фібриногену, у той час, як при наявності ЦВП у цих пацієнтів відмічалось також підвищення значення СРБ. Крім того, у пацієнтів без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) швидше, у порівнянні з іншими. Гендерний аналіз отриманих результатів показників крові не виявив достовірних відмінностей між групами.

Аналіз когнітивної сфери за шкалою MoCa не демонструє когнітивного зниження за рахунок зменшення сумарної бальної оцінки ( $M_e - 26; p \geq 0,05$ ), проте демонструє зменшення балів її складових у зорово-конструктивні/виконавчі функції ( $p = 0,002$ ), здатності до концентрації уваги ( $p = 0,008; p = 0,003$ ), відкладеному повторенні ( $p = 0,001$ ), а також у виконавчому ( $p = 0,001$ ), зорово-конструктивному ( $p = 0,003$ ); мовлення ( $p = 0,001$ ); уваги ( $p = 0,002$ ), пам'яті ( $p = 0,001$ ) когнітивних доменах. Також встановлено, що у пацієнтів із об'єктивно підтвердженими гіпо-/аносмією чи гіпо-/агевзією встановлено достовірно нижчі показники відкладеного повторення ( $p \leq 0,01$ ).

У пацієнтів із постковідним синдромом не залежно від наявності чи відсутності ЦВП визначаються високі значення тривоги і депресії. Виявлені статистичні гендерні відмінності у групі пацієнтів з постковідним синдромом без ЦВП, згідно якими жінки мають вищі показники тривоги ( $t = -3,04, p \leq 0,01$ ) та депресії ( $t = -2,85, p \leq 0,05$ ).

Наявність постковідного синдрому у пацієнтів із ЦВП призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників рівня втоми і тривоги, на що вказують достовірні відмінності між групами у показниках

когнітивних функцій ( $\chi^2=36,419$ ,  $p\leq 0,01$ ), втоми ( $\chi^2=37,251$ ,  $p\leq 0,01$ ), тривоги ( $\chi^2=37,981$ ,  $p\leq 0,01$ ) і депресії ( $\chi^2=37,171$ ,  $p\leq 0,01$ ).

Кореляційний аналіз дозволяє констатувати, що існує зв'язок між лабораторними показниками та нейросихологічними характеристиками. Емоційні стани тривоги, втоми та депресії супроводжувалися зниженням рівня гемоглобіну і альбуміну та підвищенням показників фібриногену, феритину і СРБ.

Практичне значення результатів роботи полягає у формуванні показань для поглибленого обстеження пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2, з метою ранньої діагностики когнітивних і психоемоційних розладів слід вважати скарги на зниження/відсутність нюху/смаку і клінічну маніфестацію ЦВП.

Рекомендовано до комплексу обстежень включити нейропсихологічні (MoCa, FAB, FAS, BAI і HDRS) та лабораторні дослідження (рівень гемоглобіну, фібриногену, альбуміну, феритину, СРБ, ПКт і ЛДГ).

Для ранньої діагностики когнітивних функцій та ефективного динамічного спостереження пацієнтів доцільно оцінювати окремо такі блоки тесту MoCa, як зорово-конструктивні/виконавчі функції, увага і віддалене повторення.

При аналізі лабораторних показників крові у пацієнтів із ХІМ на фоні ГХ із ЧК варто визначати рівень гемоглобіну, феритину, ЛДГ і ПКт як ранніх маркерів, що корелюють із когнітивним і психоемоційним зниженням. У пацієнтів з НПП із МНД слід взяти до уваги рівень лейкоцитів, який прямо корелює із зниженням у доменах зорово-конструктивної/виконавчої функції.

При динамічному спостереженні пацієнтів із ЦВП, що перенесли SARS-CoV-2 і, як наслідок, із постковідним синдромом, особливу увагу слід приділити скаргам, а саме: зниження/втрату нюху/смаку.

Подальші дослідження повинні стосуватися як короткострокових, так і важливих довгострокових неврологічних наслідків зараження COVID-19, а також того, як ми можемо найкращим чином пом'якшити інвалідизуючі наслідки та уникнути хвороби.

Подальші дослідження, що уточнюють аспекти постковідного синдрому для розробки ефективних методів лікування, є обґрунтованими.

## ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота вирішує актуальне для сучасної неврології наукове завдання – підвищення ефективності діагностики когнітивних і психоемоційних змін у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, інфікованих SARS-CoV-2 через визначення її клініко-нейропсихологічних та лабораторних ознак.

1. При дослідженні результатів когнітивних і психоемоційних тестів в усіх групах, було визначено, що у пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, страждають когнітивні функції й наявні ознаки депресії, що продемонстрували знижені показники за шкалами MMSE (13,4%), MoCa (17,4%) і FAB (30%) і дані показники статистично нижчі, ніж у контрольних групах: MMSE ( $H=-7,09$ ,  $p\leq 0,01$ ), MoCa ( $H=-8,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), FAB ( $H=-8,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), HDRS ( $H=6,87$ ,  $p\leq 0,01$ ).

2. При детальному аналізі кожної патології тих, що переносили і не переносили SARS-CoV-2 було виявлено, що когнітивні функції були знижені у пацієнтів з НПП із МНД, що переносять SARS-CoV-2, що вказує на легкі когнітивні зміни у даних пацієнтів. Рівень тривоги у пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК та НПП із МНД, що переносили SARS-CoV-2, знаходився вище референтних значень без статистично значимої різниці між основною і контрольними групами.

3. Встановлено, що вираженішим втомі і тривозі відповідали зниження зорово-конструктивної і виконавчої функцій, уваги і пам'яті. Не було встановлено статистично значимої різниці даних результатів від виду ЦВП.

4. У пацієнтів із ЦВП, що переносять SARS-CoV-2, встановлено що при тенденції до лейкопенії знижуються когнітивні функції, зокрема виконавчої функції та мовлення (називання, повторення речень і вільного володіння літерами). Також встановлено, що при підвищених показниках феритину і ЛДГ зростає рівень тривоги, а при підвищенні рівня прокальцитоніну, як ключового прозапального маркера, страждають когнітивні функції. Зниження рівня гемоглобіну корелює із яскравішими проявами тривоги, депресії і втоми (BAI ( $-0,712$ ,  $p\leq 0,01$ ), HDRS ( $-0,644$ ,  $p\leq 0,01$ ) і FAS ( $-0,694$ ,  $p\leq 0,01$ )).

5. У пацієнтів із ХІМ + ГХ із ЧК, що переносять SARS-CoV-2, достовірно нижчі показники гемоглобіну ( $p\leq 0,01$ ), проте вищі показники СРБ

( $p \leq 0,001$ ), феритину ( $p \leq 0,01$ ), ЛДГ ( $p \leq 0,001$ ) і ПКт ( $p \leq 0,001$ ) у порівнянні із пацієнтами, що переносять SARS-CoV-2 із ХІМ + ТІА в анамнезі та НПШ із МНД. У той час у пацієнтів з НПШ із МНД, що переносять SARS-CoV-2, виявлено нижчі показники лейкоцитів ( $p \leq 0,001$ ), проте вищий рівень СНЛ ( $p \leq 0,01$ ), фібриногену ( $p \leq 0,00$ ), Д-димеру ( $p \leq 0,01$ ) у порівнянні із пацієнтами із ХІМ + ГХ із ЧК і ХІМ + ТІА, що переносять SARS-CoV-2.

6. Отримані результати у ході дослідження дали можливість зробити висновок, що у пацієнтів із постковідним синдромом (через 1 рік після перенесеного COVID-19) при наявності ЦВП відмічалось підвищення значення СРБ і нижчі значення гемоглобіну та альбуміну. У пацієнтів без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) швидше, у порівнянні з іншими і наявність ЦВП не впливала на відновлення. Встановлено, що у пацієнтів із об'єктивно підтвердженими гіпо-/аносмією чи гіпо-/агевзією достовірно нижчі показники відкладеного повторення ( $p \leq 0,01$ ). Наявність постковідного синдрому у пацієнтів із ЦВП призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників рівня втоми і тривоги, на що вказують достовірні відмінності між групами у показниках когнітивних функцій ( $\chi^2=36,419$ ,  $p \leq 0,01$ ), втоми ( $\chi^2=37,251$ ,  $p \leq 0,01$ ), тривоги ( $\chi^2=37,981$ ,  $p \leq 0,01$ ) і депресії ( $\chi^2=37,171$ ,  $p \leq 0,01$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Показаннями для поглибленого обстеження пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, з метою ранньої діагностики когнітивних і психоемоційних розладів слід вважати скарги на зниження/відсутність нюху/смаку і клінічну маніфестацію ЦВП.

До комплексу обстежень доцільно включити нейропсихологічні (MoCa, FAB, FAS, BAI і HDRS) та лабораторні дослідження (рівень гемоглобіну, фібриногену, альбуміну, феритину, СРБ, ПКт і ЛДГ).

Для ранньої діагностики когнітивних функцій та ефективного динамічного спостереження пацієнтів доцільно оцінювати окремо такі блоки тесту MoCa, як зорово-конструктивні/виконавчі функції, увага і віддалене повторення.

При аналізі лабораторних показників крові у пацієнтів із ГХ із ЧК варто визначати рівень гемоглобіну, феритину, ЛДГ і ПКт як ранніх маркерів, що корелюють із когнітивним і психоемоційним зниженням. У пацієнтів з П із МНД слід взяти до уваги рівень лейкоцитів, який прямо корелює із зниженням у доменах зорово-конструктивної/виконавчої функції.

При динамічному спостереженні пацієнтів із ЦВП, що перенесли SARS-CoV-2 і, як наслідок, із постковідним синдромом, особливу увагу слід приділити скаргам, а саме: зниження/втрату нюху/смаку.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Батарея лобної дисфункції (FAB). [Internet]. [cited 2015]. Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/10678/1/%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BA%D0%B0%20%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B0.pdf>.
2. В.А. Гриб, В.Р. Герасимчук, І.Ф. Ува-Агбонікхена, Н.П. Ткачук, О.О. Дорошенко, С.І. Генік. Динаміка когнітивних функцій у хворих після ішемічного інсульту під впливом комплексу фізичної та медикаментозної реабілітації паретичної руки. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2 (142) – III/IV 2021. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.142.204897.
3. Г. Г. Симоненко. Клініко-нейровізуалізаційні порівняння гострого порушення мозкового кровообігу на тлі COVID-19. Український неврологічний журнал.— 2022.— № 3—4.— С. 49 — 55. DOI: <https://doi.org/10.30978/UNJ2022-3-49>.
4. Дзяк Л. А., Цуркаленко О. С., Чеха К. В., Сук В. М. Сучасні аспекти нейропатогенезу й неврологічних проявів COVID-19. Міжнародний неврологічний журнал. – 2021. - Том 17. - №2. С. 8 – 17. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229887>.
5. Є. І. Цьома. Синдром Гієна — Барре, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2. Презентація клінічного випадку. Український неврологічний журнал.— 2021.— № 1—2.— С. 38 —42 . DOI: <https://doi.org/10.30978/UNJ2021-1-2-38>.
6. І. С. Зозуля, А. О. Волосовець. Значення цереброваскулярної реактивності в розвитку та перебігу когнітивних порушень при гіпертензивній енцефалопатії. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2 (154) – III/IV 2023. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.154.237918.
7. Копчак О. О. Особливості когнітивних порушень при COVID-19. Міжнародний неврологічний журнал. – 2021. - Том 17. - №3. С. 27 – 32. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231569>.



8. Коротка шкала оцінки психічного статусу. [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://aemc.org.ua/info/article/132/>.
9. М. А. Андрейчин, Н. А. Ничик, Н. Г. Завіднюк, Я. І. Йосик, І. С. Іщук, О. Л. Івахів. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика. Інфекційні хвороби, (2), 41–55. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11285>.
10. Міщенко Т. С., Міщенко В. М., Соколік В. В., Фисенко А. В., Здесенко І. В. Неврологічні порушення в пацієнтів, які перенесли COVID-19: як лікувати в умовах пандемії. Міжнародний неврологічний журнал. – 2021. - Том 17. - №6. С. 14 – 26. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.6.2021.242231>.
11. Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МОСА). [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: [https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user\\_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf](https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf).
12. О. В. Ткаченко. Ураження нервової системи при коронавірусній інфекції COVID-19. Український неврологічний журнал.— 2020.— № 1—2.— С. 5 —12. DOI: <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-1-5>.
13. О. К. Дуда, І. В. Манжелєєва, А. Р. Вега. Постковідний синдром – нова актуальна проблема сучасної медицини. Інфекційні хвороби. 2020; 4(102):5-11. DOI 10.11603/1681-2727.2020.4.11890.
14. Палагута Г .В., Євтушенко С. К. Випадок гострого мієліту як неврологічне ускладнення COVID-19. Міжнародний неврологічний журнал. – 2020. - Том 16. - №7. С. 40 – 52. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218244>.
15. Тріщинська М.А., Кононов О.Є., Бельська І.В. Патогенетично обґрунтована профілактика цереброваскулярних захворювань у хворих із коронавірусною інфекцією. Міжнародний неврологічний журнал. – 2020. - 16(7). – С. 23-31. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218243>.
16. Шкала депресії Гамільтона. [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://medical-club.net/uk/shkaly-po-psihiatrii/#pscl6>.

17. Шкала оцінки рівня втоми: Fatigue Assessment Scale (FAS). [Internet]. Available from: [https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/Questionnaires/679743\\_FAS\\_Ukrainian.pdf](https://www.wasog.org/dynamic/media/78/documents/Questionnaires/679743_FAS_Ukrainian.pdf).
18. Шкала тривоги Бека. [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/Шкала-Тривоги-Бека.pdf>.
19. Шостакович-Корецька Л. Р., Кіреєва Т. В., Шевченко-Макаренко О. П., Турчин М. О., Чумак В. І., Чорток В. О., Дробишевська О. М. Клініко-лабораторні маркери перебігу нової коронавірусної хвороби SARS-COV-2 COVID-19 у госпіталізованих хворих. Медичні перспективи. 2021. Т. 26, № 4. С. 48-55. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.4.248085>.
20. 1st known case of coronavirus traced back to November in China. Live Science. Available <https://www.livescience.com/first-case-coronavirus-found.html> (accessed 27 May 2020).
21. 2019-nCoV outbreak is an emergency of international concern. World Health Organization. Available <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/international-health-regulations/news/news/2020/2/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern> (accessed 27 May 2020).
22. Abduljali J, Abduljali B. Epidemiology, genome and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. *New Micr New Infect.* 2020;35:100672. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100672.
23. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
24. Acter T., Uddin N., Das J., Akhter A., Choudhury T.R., Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Sci. Total Environ.* 2020;730:138996. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138996.

25. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. *Neurocrit Care*. 2020 doi: 10.1007/s12028-020-01049-4.
26. Ahmed GK, Khedr EM, Hamad DA, Meshref TS, Hashem MM, Aly MM. Long term impact of Covid-19 infection on sleep and mental health: A cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2021 Nov;305:114243. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114243.
27. Albu S., et al. Multidisciplinary outpatient rehabilitation of physical and neurological sequelae and persistent symptoms of covid-19: a prospective, observational cohort study. *Disabil Rehabil*. 2022 Nov;44(22):6833-6840. doi: 10.1080/09638288.2021.1977398.
28. Alemanno F., et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: a COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021 Feb 8;16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590.
29. Al-Hashel JY, Abokalawa F, Alenzi M, Alroughani R, Ahmed SF. Coronavirus disease-19 and headache; impact on pre-existing and characteristics of de novo: a cross-sectional study. *J Headac Pain*. 2021;22:97. doi: 10.1186/s10194-021-01314-7.
30. Amenta EM, et al.. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 21;7(12):ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509.
31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. — Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 87:122. - 992. ISBN 0-89042-554-X.
32. Anand P, Zhou L, Bhadelia N, Hamer DH, Greer DM, Cervantes-Arslanian AM. Neurologic findings among inpatients with COVID-19 at a safety-net US hospital. *Neurol Clin Pract*. 2020 doi: 10.1212/CPJ.0000000000001031.
33. Asmita Pathak, Alok Agrawal. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol*. 2019 Apr 30;10:943. doi: 10.3389/fimmu.2019.00943.
34. an Wolfswinkel ME, Vliegenthart-Jongbloed K, de Mendonça Melo M, Wever PC, McCall MB, Koelewijn R, et al. Predictive value of lymphocytopenia and the

neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria. *Malar J.* 2013 Mar 18;12:101. doi: 10.1186/1475-2875-12-101.

35. Ariza M., et al. Neuropsychological impairment in post-COVID condition individuals with and without cognitive complaints. *Front Aging Neurosci.* 2022 Oct 20;14:1029842. doi: 10.3389/fnagi.2022.1029842.

36. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021 Jan;74(1):168-184. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.031.

37. Available <https://www.webmd.com/lung/COVID19-digestive-symptoms> (accessed 15 Jun 2020)<https://www.webmd.com/lung/COVID19-digestive-symptoms> (accessed 15 Jun 2020).

38. Azcue N., et al. Brain fog of post-COVID-19 condition and chronic fatigue syndrome, same medical disorder? *J Transl Med.* 2022 Dec 6;20(1):569. doi: 10.1186/s12967-022-03764-2.

39. Bachar Hamade, David T Huang. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin.* 2020 Jan;36(1):23-40. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.003.

40. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Brain Commun.* 2021 Dec 17;4(1):fcab297. doi: 10.1093/braincomms/fcab297.

41. Baig AM, Sanders EC. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1845-1857. doi: 10.1002/jmv.26105.

42. Ballouz T., et al. Recovery and symptom trajectories up to two years after SARS-CoV-2 infection: population based, longitudinal cohort study. *BMJ.* 2023 May 31;381:e074425. doi: 10.1136/bmj-2022-074425.

43. Baseler H.A., et al. The negative impact of COVID-19 on working memory revealed using a rapid online quiz. *PLoS One.* 2022 Nov 14;17(11):e0269353. doi: 10.1371/journal.pone.0269353.

44. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106950. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106950.
45. Baykara, E.; Gesierich, B.; Adam, R.; Tuladhar, A.M.; Biesbroek, J.M.; Koek, H.L.; Ropele, S.; Jouvent, E.; Initiative, A.S.D.N.; Chabriat, H. A novel imaging marker for small vessel disease based on skeletonization of white matter tracts and diffusion histograms. *Ann Neurol*. 2016 Oct;80(4):581-92. doi: 10.1002/ana.24758.
46. Beatriz Paradela-Dobarro, Susana B Bravo, Adriana Rozados-Luís, Mercedes González-Peteiro, Alfonso Varela-Román, José Ramón González-Juanatey, Javier García-Seara, Ezequiel Alvarez. Inflammatory effects of in vivo glycated albumin from cardiovascular patients. *Biomed Pharmacother*. 2019 May;113:108763. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108763
47. Beaud V., et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 May;92(5):567-568. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173.
48. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:54–67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
49. Benedetti F., et al. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: a multimodal magnetic resonance imaging study. *Brain Behav Immun Health*. 2021 Dec;18:100387. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100387.
50. Benedetti F, Palladini M, Paolini M et al. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Brain Behav Immun Health*. 2021 Dec;18:100387. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100387.
51. Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, Ringold S, Wallace CA, Brogan TV. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:e233–6. doi: 10.1097/PCC.0b013e31820abca8.

52. Boiko DI, Skrypnikov AM, Shkodina AD, Hasan MM. Circadian rhythm disorder and anxiety as mental health complications in post-COVID-19. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 Apr;29(19):28062-28069. doi: 10.1007/s11356-021-18384-4.
53. Bornstein SR, Cozma D, Kamel M. et al. Long-COVID, metabolic and endocrine disease. *Horm Metab Res* 2022; 54: 562-566. doi: 10.1055/a-1878-9307.
54. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway. *Eurosurveillance* 2021. December 2021;26 doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147.
55. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020; 6(31): eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801.
56. Brosnahan SB, Jonkman AH, Kugler MC, Munger JS, Kaufman DA. COVID-19 and respiratory system disorders: current knowledge, future clinical and translational research questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Nov;40(11):2586-2597. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314515.
57. Cai X, Hu X, Ekumi IO, et al. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 Oct;28(10):1030-1039. doi: 10.1016/j.jagp.2020.07.003.
58. Callard F., Perego E. How and why patients made post-COVID. *Soc Sci Med.* 2021 Jan;268:113426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
59. Camp JV, Jonsson CB. A Role for Neutrophils in Viral Respiratory Disease. *Front Immunol.* 2017 May 12;8:550. doi: 10.3389/fimmu.2017.00550.
60. Canas L.S., et al. Profiling post-COVID-19 condition across different variants of SARS-CoV-2: a prospective longitudinal study in unvaccinated wild-type, unvaccinated alpha-variant, and vaccinated delta-variant populations. *Lancet Digit Health.* 2023 Jul;5(7):e421-e434. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00056-0.
61. Cantador E, Nunez A, Sobrino P. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct;50(3):543-547. doi: 10.1007/s11239-020-02176-7.

62. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, et al. COVID-19- associated Guillain-Barre syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020 Oct;62(4):485-491. doi: 10.1002/mus.27024.
63. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Geriatr. Psych.* 2018;33(2): 379-388 <https://doi.org/10.1002/gps.4756>.
64. Caroli A., et al. Brain diffusion alterations in patients with COVID-19 pathology and neurological manifestations. *Neuroimage Clin*. 2023;37:103338. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103338.
65. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID19). In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan, 2021.
66. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al., Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). Stat pearls [internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, Jan 2020.
67. Ceban F., et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022 Mar;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
68. Cecchetti G., et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J Neurol*. 2022 Jul;269(7):3400-3412. doi: 10.1007/s00415-022-11047-5.
69. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakır O, Zararsız G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013 Jan;27(1):72-6. doi: 10.1002/jcla.21564.
70. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C.C., Poon R.W., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

71. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529–39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
72. Cheetham N.J., et al. The effects of COVID-19 on cognitive performance in a community-based cohort: a COVID symptom study biobank prospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023 Jul 21;62:102086. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102086.
73. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
74. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020 doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
75. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P., et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the hong kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
76. Chou SH-Y, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19—a report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the ENERGY consortium. *JAMA Netw Open.* 2021;4 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
77. Choutka J, Jansari V, Hornig M. et al. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 2022; 28: 911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
78. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood J.* 2020 doi: 10.1182/blood.2020006000.
79. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. World Health Organization. Available <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-COVID-19/novel-coronavirus-2019-ncov> (Accessed on 27 May 2020).
80. Cosentino G., et al. Neuropathological findings from COVID-19 patients with neurological symptoms argue against a direct brain invasion of SARS-CoV-2: a critical systematic review. *Eur J Neurol.* 2021 Nov;28(11):3856-3865. doi:



10.1111/ene.15045.

81. Crivelli L., et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2022 May;18(5):1047-1066. doi: 10.1002/alz.12644.

82. Danesh V., et al. Symptom clusters seen in adult COVID-19 recovery clinic care seekers. *J Gen Intern Med*. 2023 Feb;38(2):442-449. doi: 10.1007/s11606-022-07908-4.

83. Daniel Martin Simadibrata, Bashar Adi Wahyu Pandhita, Muammar Emir Ananta, and Tamara Tango. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Soc*. 2022 Feb; 23(1): 20–26. doi: 10.1177/1751143720969587.

84. Datta SD, Talwar A, Lee JT.. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2251-2252. doi: 10.1001/jama.2020.22717.

85. Davis H.E., et al. Characterizing post-COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.

86. de Alcântara I.J., et al. Cognitive deficits in the acute phase of COVID-19: a review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023 Jan 18;12(3):762. doi: 10.3390/jcm12030762.

87. Delgado-Alonso C., et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: a comprehensive neuropsychological study. *J Psychiatr Res*. 2022 Jun;150:40-46. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.03.033.

88. Desgranges F, Tadini E, Munting A et al. Post-COVID-19 syndrome in outpatients: A cohort study. *J Gen Intern Med*. 2022 Jun;37(8):1943-1952. doi: 10.1007/s11606-021-07242-1.

89. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease

outcome. *J Microbiol Immun Infect = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2020;53:425-435. doi: 10.1016/j.jmii.2020.04.015.

90. Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, Puvvada N, Kandimalla R, Reddy PH. Emerging COVID-19 neurological manifestations: present outlook and potential neurological challenges in COVID-19 pandemic. *Mol Neurobiol*. 2021 Sep;58(9):4694-4715. doi: 10.1007/s12035-021-02450-6.

91. Díez-Cirarda M., et al. Hippocampal subfield abnormalities and biomarkers of pathologic brain changes: from SARS-CoV-2 acute infection to post-COVID syndrome. *EBioMedicine*. 2023 Aug;94:104711. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104711.

92. Díez-Cirarda M., et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain*. 2023 May 2;146(5):2142-2152. doi: 10.1093/brain/awac384.

93. Divani AA, Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, Rubinos CA, et al. Central nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20:60. doi: 10.1007/s11910-020-01079-7.

94. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N. The four horsemen of a viral apocalypse: the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine*. 2020;58:102887. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102887.

95. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in hong kong. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1761-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13410-1.

96. Douaud G., et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022 Apr;604(7907):697-707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5.

97. Edwards, Steven W. (1994). *Biochemistry and physiology of the neutrophil*. Cambridge University Press. p. 6.

98. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.

99. Eric D Johnson, John C Schell, George M Rodgers. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019 Jul;94(7):833-839. doi: 10.1002/ajh.25482.

100. Evans, T.E.; O'sullivan, M.J.; De Groot, M.; Niessen, W.J.; Hofman, A.; Krestin, G.P.; Van Der Lugt, A.; Portegies, M.L.; Koudstaal, P.J.; Bos, D. White matter microstructure improves stroke risk prediction in the general population. *Stroke*. 2016 Nov;47(11):2756-2762. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014651.
101. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical Features of COVID-19- Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;18(7):1561-1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
102. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987; 149:351–56. doi: 10.2214/ajr.149.2.351.
103. Fernández-de-las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, De-la-Llave-Rincón AI et al. Anxiety, depression and poor sleep quality as long-term post-COVID sequelae in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect*. 2021 Oct;83(4):496-522. doi: 10.1016/j.jinf.2021.06.022.
104. Ferrando S.J., et al. Neuropsychological, medical, and psychiatric findings after recovery from acute COVID-19: a cross-sectional study. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2022 Sep-Oct;63(5):474-484. doi: 10.1016/j.jaclp.2022.01.003.
105. Ferrucci R., et al. Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. *Brain Sci*. 2021 Feb 13;11(2):235. doi: 10.3390/brainsci11020235.
106. Fifi JT, Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):713-715. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6.
107. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002; 33:341–55. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00569-X.
108. Foy BH, Carlson JT, Reinertsen E, Padros Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, et al. Elevated RDW is Associated with Increased Mortality Risk in COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2022058. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058. <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20091702>.

109. Frontera JA, Yang D, Medicherla C et al. Trajectories of neurologic recovery 12 months after hospitalization for COVID-19: A prospective longitudinal study. *Neurology*. 2022 Jul 5;99(1):e33-e45. doi: 10.1212/WNL.0000000000200356.
110. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Jul;46(7):1339-1348. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.
111. García-Sánchez C., et al. Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. *Brain Behav*. 2022 Mar;12(3):e2508. doi: 10.1002/brb3.2508.
112. Garg RK. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: a review. *Neurol India*. 2020 May-Jun;68(3):560-572. doi: 10.4103/0028-3886.289000.
113. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/ Vascular Medicine. *Thromb Haemost*. 2020 Dec;120(12):1597-1628. doi: 10.1055/s-0040-1715798.
114. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
115. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
116. Guo P., et al. COVCOG 2: cognitive and memory deficits in post-COVID: a second publication from the COVID and Cognition Study. *Front Aging Neurosci*. 2022 Mar 17;14:804937. doi: 10.3389/fnagi.2022.804937.
117. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

118. Gussow A.B., Auslander N., Faure G., Wolf Y.I., Zhang F., Koonin E.V. Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117:15193–15199. doi: 10.1073/pnas.2008176117.
119. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol.* 2021 Jan;191(1):4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
120. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020 Aug 1;116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
121. Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2021;17(4):665-685. doi: 10.1002/alz.12221.
122. Hampshire A., et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2021 Sep;39:101044. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101044.
123. Hampshire A., et al. Multivariate profile and acute-phase correlates of cognitive deficits in a COVID-19 hospitalised cohort. *EClinicalMedicine.* 2022 May;47:101417. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101417.
124. Han H., Yang L., Liu R., et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
125. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004.
126. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med.* 2020 Oct 1;87(10):619-631. doi: 10.3949/ccjm.87a.20072.
127. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.

128. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alz Res Therapy*. 2020;12:69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
129. Herrera E., et al. Cognitive impairment in young adults with post COVID-19 syndrome. *Sci Rep*. 2023 Apr 19;13(1):6378. doi: 10.1038/s41598-023-32939-0.
130. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
131. Hobman T.C., Mittal A., Manjunath K., Ranjan R.K., Kaushik S., Kumar S., Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. 2020;16 doi: 10.1371/journal.ppat.1008762.
132. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
133. Hosp J.A., et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021 May 7;144(4):1263-1276. doi: 10.1093/brain/awab009.
134. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res* 2020; 9: 636. doi: 10.12688/f1000research.24457.1 111.
135. Houben-Wilke S, Goërtz YMJ, Delbressine JM et al. The impact of post-COVID-19 on mental health: Observational 6-month follow-up study. *JMIR Ment Health*. 2022 Feb 24;9(2):e33704. doi: 10.2196/33704.
136. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>.
137. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
138. Hu B, Guo H, Zhou P, et al.. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.

139. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
140. Huang H, Wan X, Bai Y, Bian J, Xiong J, Xu Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of T stages in hilar cholangiocarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019 Jun 4;11:5157-5162. doi: 10.2147/CMAR.S192532.
141. Huang H, Wang S, Jiang T, Fan R, Zhang Z, Mu J, et al. High levels of circulating GM-CSF+CD4+ T cells are predictive of poor outcomes in sepsis patients: a prospective cohort study. *Cell Mol Immunol*. 2019 Jun;16(6):602-610. doi: 10.1038/s41423-018-0164-2.
142. Huang S., et al. Persistent white matter changes in recovered COVID-19 patients at the 1-year follow-up. *Brain*. 2022 Jun 3;145(5):1830-1838. doi: 10.1093/brain/awab435.
143. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A*. 2020 Aug;97(8):772-776. doi: 10.1002/cyto.a.24172.
144. Huang Y, Tu M, Wang S, Chen S, Zhou W, Chen D, et al. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101606. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101606
145. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, SARS-RAS Investigators Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of hypertension. *Hypertension*. 2020 Aug;76(2):366-372. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.
146. Izquierdo MR, Jesús A, Ramos L et al. Post-COVID 12 months after discharge: Persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes – A multicentre cohort study. *BMC Med*. 2022 Feb 23;20(1):92. doi: 10.1186/s12916-022-02292-6.

147. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020 Sep 15;257:118102. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118102.
148. John W Weisel, Rustem I Litvinov. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem.* 2017;82:405-456. doi: 10.1007/978-3-319-49674-0\_13.
149. Joob B, Wiwanitkit V. Blood viscosity of COVID-19 patient: a preliminary report. *Am J Blood Res.* 2021 Feb 15;11(1):93-95. eCollection 2021.
150. Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, Phillips N, ZS Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Apr;62(4):679-84. doi: 10.1111/jgs.12742.
151. Kanczkowski W, Beuschlein F, Bornstein SR. Is there a role for the adrenal glands in post-COVID?. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 451-452. doi: 10.1038/s41574-022-00700-8.
152. Kang S, Yang M, Hong Z, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1228-1238. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.009.
153. Kaplan M, Ates I, Oztas E, Yuksel M, Akpinar MY, Coskun O, et al. A new marker to determine prognosis of acute pancreatitis: PLR and NLR combination. *J Med Biochem.* 2018 Jan 1;37(1):21-30. doi: 10.1515/jomb-2017-0039.
154. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology.* 2021 Sep;131:105295. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295.
155. Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay OB, Kemirtlek N, Bodur H. The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiol Infect.* 2020 Nov 5;148:e272. doi: 10.1017/S095026882000271X.
156. Kevin Tishkowski; Vikas Gupta. Erythrocyte Sedimentation Rate. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.*



157. Khan S, Siddique R, Shereen MA, et al. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol.* 2020 Apr 23;58(5):e00187-20. doi: 10.1128/JCM.00187-20.
158. Kim P.H., et al. Neuroimaging findings in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Radiol.* 2021 Nov;22(11):1875-1885. doi: 10.3348/kjr.2021.0127.
159. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
160. Konturek PC, Harsch IA, Neurath MF, Zopf Y. COVID-19 - more than respiratory disease: a gastroenterologist's perspective. *J Physiol Pharmacol.* 2020 Apr;71(2). doi: 10.26402/jpp.2020.2.02.
161. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J. et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J* 2021; 120: 2838-2847. doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.025.
162. Kurki SN, Kantonen J, Kaivola K et al. APOE  $\epsilon$ 4 associates with increased risk of severe COVID-19, cerebral microhaemorrhages and post-COVID mental fatigue: A Finnish biobank, autopsy and clinical study. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Dec 23;9(1):199. doi: 10.1186/s40478-021-01302-7.
163. Kuryata O. V., Frolova Ye. O., Stadnyk O. I., Semenov V. V. COVID-19 and arterial hypertension: whether normal blood pressure is a sign of a benign course of COVID-19. *Medicni perspektivi.* 2023;28(4):66-71. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.4.294029>.
164. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:2251–2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.

165. Lewis A., et al. Cerebrospinal fluid from COVID-19 patients with olfactory/gustatory dysfunction: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Aug;207:106760. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106760.
166. Li D, Chen Y, Jia Y. SARS-CoV-2-induced immune dysregulation and myocardial injury risk in China: insights from the ERS-COVID-19 study. *Circ Res.* 2020 Jul 17;127(3):397-399. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317070.
167. Li H., Liu Z., Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J. Cell Mol. Med.* 2020;24:6558–6570. doi: 10.1111/jcmm.15364.
168. Li K., Hao Z., Zhao X., Du J., Zhou Y. SARS-CoV-2 infection-induced immune responses: Friends or foes? *Scand. J. Immunol.* 2020;92. doi: <https://doi.org/10.1111/sji.12895>.
169. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:110–8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
170. Lishan Wu, Shan Zou, Cantian Wang, Xuerui Tan & Min Yu. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 May 27;19(1):125. doi: 10.1186/s12872-019-1110-7.
171. Lin E., et al. Brain imaging of patients with COVID-19: findings at an academic institution during the height of the outbreak in New York City. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Nov;41(11):2001-2008. doi: 10.3174/ajnr.A6793.
172. Lindner D, Fitzek A, Brauninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1281-1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
173. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov;7(11):2221-2230. doi: 10.1002/acn3.51210.

174. Lippi A, Domingues R, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2: At the crossroad between aging and neurodegeneration. *Mov Disord.* 2020 May;35(5):716-720. doi: 10.1002/mds.28084.
175. Liu N., et al. The impact of dementia on the clinical outcome of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(4):1775-1782. doi: 10.3233/JAD-201016.
176. Liu Y.-H., et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: a longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2022 May 1;79(5):509-517. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0461.
177. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
178. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 Jul;38(7):1504-1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
179. Logothetis, N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature.* 2008 Jun 12;453(7197):869-78. doi: 10.1038/nature06976.
180. Lorenzo Carnevale, Giuseppe Lembo. Innovative MRI Techniques in Neuroimaging Approaches for Cerebrovascular Diseases and Vascular Cognitive Impairment. *Int J Mol Sci.* 2019 May 30;20(11):2656. doi: 10.3390/ijms20112656.
181. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617.
182. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev.* 1996 Oct;9(4):532-62. doi: 10.1128/CMR.9.4.532.
183. Mancusi C, Grassi G, Borghi C, Carugo S, Fallo F, Ferri C, Giannattasio C, Grassi D, Letizia C, Minuz P, et al, SARS-RAS Investigators. Determinants of healing among patients with coronavirus disease 2019: the results of the SARS-RAS study of the

Italian Society of hypertension. *J Hypertens*. 2021 Feb 1;39(2):376-380. doi: 10.1097/HJH.0000000000002666.

184. Manzano G.S., et al. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Aug 27;8(6):e1080. doi: 10.1212/NXI.0000000000001080.

185. Manzano GS, McEntire CRS, Martinez-Lage M, Mateen FJ, Hutto SK. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: Systematic review and meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Aug 27;8(6):e1080. doi: 10.1212/NXI.0000000000001080.

186. Marchandot B, Sattler L, Jesel L, et al. COVID-19 related coagulopathy: a distinct entity? *J Clin Med*. 2020 doi: 10.3390/jcm9061651.

187. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):F1454-F1462. doi: 10.1152/ajprenal.00160.2020.

188. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: A post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020 Nov;19(11):919-929. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.

189. Matteo E, Romoli M, Calabrò C et al. Combined central and peripheral demyelination with anti-neurofascin155 IgG following COVID-19 vaccination. *Can J Neurol Sci*. 2023 Jan;50(1):141-143. doi: 10.1017/cjn.2021.256.

190. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.

191. Mazzeffi MA, Chow JH, Tanaka K. COVID-19 associated hypercoagulability: manifestations, mechanisms, and management. *Shock*. 2021 Apr 1;55(4):465-471. doi: 10.1097/SHK.0000000000001660.

192. Méndez R., et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med.* 2021 Sep;290(3):621-631. doi: 10.1111/joim.13262.
193. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020;41 doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102581.
194. Montagne A, Nation DA, Sagare AP et al. APOE4 leads to blood–brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature.* 2020 May;581(7806):71-76. doi: 10.1038/s41586-020-2247-3.
195. Musikantow DR, Turagam MK, Sartori S, Chu E, Kawamura I, Shivamurthy P, et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with COVID-19. *JACC.* 2021;7:1120–1130. doi: 10.1016/j.jacep.2021.02.009.
196. Najjar S., et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020 Aug 6;17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
197. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep* 2021; 23: 25. doi: 10.1007/s11920-021- 01237-9.
198. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021 Feb;16(2):137-149. doi: 10.1177/1747493020972922.
199. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) SIGN (SIGN) and RC of GP (RCGP) . COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. 2022.
200. Nersesjan V., et al. Neuropsychiatric and cognitive outcomes in patients 6 months after COVID-19 requiring hospitalization compared with matched control patients hospitalized for non-COVID-19 illness. *JAMA Psychiatry.* 2022 May 1;79(5):486-497. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0284.

201. Nie XD, Wang Q, Wang MN, et al. Anxiety and depression and its correlates in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2021 Jun;25(2):109-114. doi: 10.1080/13651501.2020.1791345.

202. Nira Cedres, Daniel Ferreira, Alejandra Machado, Sara Shams, Simona Sacuiu, Margda Waern, Lars-Olof Wahlund, Anna Zettergren, Silke Kern, Ingmar Skoog, and Eric Westman. Predicting Fazekas scores from automatic segmentations of white matter signal abnormalities. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jan 15; 12(1): 894–901. doi: 10.18632/aging.102662.

203. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. 2020 Sep;51(9):e254-e258. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031208.

204. Olsson E, Klasson N, Berge J, Eckerström C, Edman A, Malmgren H, Wallin A. White matter lesion assessment in patients with cognitive impairment and healthy controls: reliability comparisons between visual rating, a manual, and an automatic volumetrical MRI method-the gothenburg MCI study. *J Aging Res*. 2013; 2013:198471. doi: 10.1155/2013/198471.

205. Ortelli P., et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021 Jan 15;420:117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271.

206. Overview | COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE [Cited 9 August 2022.] Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

207. O. Ye. Fartushna, H. V. Palahuta, S. K. Yevtushenko. Neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection: a narrative review and a case presentation in a previously healthy young white adult. *International neurological journal*, 17(1), 17–22. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226914298>.

208. Pablo Serrano-Lorenzo, Olga N Coya, Ana López-Jimenez, Alberto Blázquez, Aitor Delmiro, Alejandro Lucia, Joaquín Arenas, Miguel A Martín. Plasma

LDH: A specific biomarker for lung affectation in COVID-19? *Pract Lab Med.* 2021 May;25:e00226. doi: 10.1016/j.plabm.2021.e00226.

209. Pandharipande P.P., et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2014 Jan 9;370(2):185-6. doi: 10.1056/NEJMc1313886.

210. Parackova Z, Zentsova I, Bloomfield M, Vrabцова P, Smetanova J, Klocperk A, et al. Disharmonic Inflammatory Signatures in COVID-19: Augmented Neutrophils' but Impaired Monocytes' and Dendritic Cells' Responsiveness. *Cells.* 2020 Sep 29;9(10):2206. doi: 10.3390/cells9102206.

211. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, genetics and. Evolution.* 2020;79:104212. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104212.

212. Parker C, Shalev D, Hsu I, et al. Depression, anxiety, and acute stress disorder among patients hospitalized with COVID-19: a prospective cohort study. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2021 Mar-Apr;62(2):211-219. doi: 10.1016/j.psych.2020.10.001.

213. Paterson R.W., et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020 Oct 1;143(10):3104-3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.

214. Patrick DM, Van Beusecum JP, Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Curr Opin Physiol.* 2021 Feb;19:92-98. doi: 10.1016/j.cophys.2020.09.016.

215. Parsamanesh N, Pezeshgi A, Hemmati M, Jameshorani M, Saboory E. Neurological manifestations of coronavirus infections: role of angiotensin-converting enzyme 2 in COVID-19. *Int J Neurosci.* 2020. doi: 10.1080/00207454.2020.1849193.

216. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020 Oct 1;143(10):3104-3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.

217. Petersen R. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneap Minn).* 2016;22(2),Dementia):404-418. doi:0.1212/con.0000000000000313.

218. Phan MVT, Ngo Tri T, Hong Anh P, Baker S, Kellam P, Cotten M. Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. *Virus Evol.* 2018;4(2):vey035. doi: 10.1093/ve/vey035.
219. Placantonakis D.G., et al. SARS-CoV-2 is no detected in the cerebrospinal fluid of encephalopathic COVID-19 patients. *Front Neurol.* 2020 Dec 11:11:587384. doi: 10.3389/fneur.2020.587384.
220. Poletti S., et al. Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022 Aug;272(5):773-782. doi: 10.1007/s00406-021-01346-9.
221. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
222. Qu R., Ling Y., Zhang Y.H., et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with corona virus disease-19. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1533-1541. doi: 10.1002/jmv.25767.
223. Raman B., et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021 Jan 7:31:100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.
224. Rando HM, Bennett TD, Byrd JB, et al.. Challenges in defining Post-COVID: Striking differences across literature, Electronic Health Records, and patient-reported information. *medRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.03.20.21253896.
225. Ranger T.A., et al. Preexisting neuropsychiatric conditions and associated risk of severe COVID-19 infection and other acute respiratory infections. *JAMA Psychiatry.* 2023 Jan 1;80(1):57-65. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3614.



226. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine* 2020; 24: 100434. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100434.
227. Rau A., et al. Widespread white matter oedema in subacute COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain*. 2022 Sep 14;145(9):3203-3213. doi: 10.1093/brain/awac045.
228. Rehman S.U., Shafique L., Ihsan A., Liu Q. Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens*. 2020;9:240. doi: 10.3390/pathogens9030240.
229. Robinson-Agramonte MA, Goncalves CA, Noris-García E, et al. Impact of SARS-CoV-2 on neuropsychiatric disorders. *World J Psychiatry*. 2021 Jul 19;11(7):347-354. doi: 10.5498/wjp.v11.i7.347.
230. Roche J, Hopkins C, Philpott C, Kumar N. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2020 Nov;45(6):914-922. doi: 10.1111/coa.13620.
231. Rodilla E, López-Carmona MD, Cortes X, Cobos-Palacios L, Canales S, Sáez MC, Campos Escudero S, Rubio-Rivas M, Díez Manglano J, Freire Castro SJ, Vázquez Piqueras N, Mateo Sanchis E, Pesqueira Fontan PM, Magallanes Gamboa JO, González García A, Madrid Romero V, Tamargo Chamorro L, González Moraleja J, Villanueva Martínez J, González Noya A, Suárez-Lombraña A, Gracia Gutiérrez A, López Reboiro ML, Ramos Rincón JM, Gómez Huelgas R, SEMI-COVID-19 Network Impact of arterial stiffness on all-cause mortality in patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *Hypertension*. 2021 Mar 3;77(3):856-867. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16563.
232. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T, Tan Z, Consiglio CR, Pou C, et al. Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. *Cell Rep Med*. 2020 Aug 25;1(5):100078. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100078.
233. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;34:101623. doi:

10.1016/j.tmaid.2020.101623.

234. Rodríguez M, Soler Y, Perry M, Reynolds JL, El-Hage N. Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the nervous system: implications of COVID-19 in neurodegeneration. *Front Neurol* 2020; 11:583459. doi: 10.3389/fneur.2020.583459.

235. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020;95:e1060–e1070. doi: 10.1212/WNL.00000000000009937.

236. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-Leon J, Kanti Ray B. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Can J Neurol Sci*. 2021 Jan;48(1):9-24. doi: 10.1017/cjn.2020.173.

237. Sanders W., Fritch E.J., Madden E.A., Graham R.L., Vincent H.A., Heise M.T., Baric R.S., Moorman N.J. Comparative analysis of coronavirus genomic RNA structure reveals conservation in SARS-like coronaviruses. *BioRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.06.15.153197.

238. Santulli G, Morelli MB, Gambardella J. Is endothelial dysfunction the concealed cornerstone of COVID-19? *The BMJ*. 2020 doi: 10.1136/bmj.m1091.

239. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an endothelial disease? *Clin Basic Evid*. 2020 doi: 10.20944/preprints202004.0204.v.

240. Şaşkın H, Düzyol Ç, Özcan KS, Aksoy R, Idiz M. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is associated with early morbidity and mortality after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. 2015 Dec 18;18(6):E255-62. doi: 10.1532/hsf.1341.

241. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a moving target in COVID-19: current views and perspectives. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):1062-1079. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054.

242. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66

million people. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Sep;8:100158. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100158.

243. Setti L., Passarini F., De Gennaro G., Barbieri P., Perrone M.G., Borelli M., Palmisani J., Di Gilio A., Piscitelli P., Miani A. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:2932. doi: 10.3390/ijerph17082932.

244. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020 May 26;117(21):11727-11734. doi: 10.1073/pnas.2003138117.

245. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förschler A, Berthele A, Hoshi M, Ilg R, Schmid VJ, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage.* 2012; 59:3774–83. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.032.

246. Sims AC, Baric RS, Yount B, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol.* 2005 Dec;79(24):15511-24. doi: 10.1128/JVI.79.24.15511-15524.2005.

247. Soltani Zangbar H, Gorji A, Ghadiri T. A review on the neurological manifestations of COVID-19 infection: a mechanistic view. *Mol Neurobiol.* 2020 doi: 10.1007/s12035-020-02149-0.

248. Stallmach A, Kesselmeier M, Bauer M, Gramlich J, Finke K. Comparison of fatigue, cognitive dysfunction and psychological disorders in post-COVID patients and patients after sepsis: Is there a specific constellation? *Infection.* 2022 Jun;50(3):661-669. doi: 10.1007/s15010-021-01733-3.

249. Stefanou M, Palaiodimou L, Bakola E *et al.* Neurological manifestations of long-COVID syndrome: A narrative review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022 Feb 17;13:20406223221076890. doi: 10.1177/20406223221076890.

250. Sun B, Tang N, Peluso MJ et al. Characterization and biomarker analyses of post-COVID-19 complications and neurological manifestations. *Cells.* 2021 Feb 13;10(2):386. doi: 10.3390/cells10020386.

251. Tagawa T, Anarku M, Morodomi Y, Takenaka T, Okamoto T, Takenoyama M, et al. Clinical role of a new prognostic score using platelet-to-lymphocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma undergoing extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Dis.* 2015 Nov;7(11):1898-906. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.15.
252. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Mar;19(3):345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.
253. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;419 doi: 10.1016/j.jns.2020.117163.
254. Tan Y, Zhou J, Zhou Q, Hu L, Long Y. Role of eosinophils in the diagnosis and prognostic evaluation of COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):1105-1110. doi: 10.1002/jmv.26506.
255. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020;35:763–73. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5.
256. Tang NL, Chan PK, Wong CK, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem.* 2005 Dec;51(12):2333-40. doi: 10.1373/clinchem.2005.054460.
257. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021 Feb;8(2):130-140. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
258. Taquet M, Sillett R, Zhu L et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: An analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022 Oct;9(10):815-827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.

259. Tavares-Júnior J.W.L., et al. COVID-19 associated cognitive impairment: a systematic review. *Cortex*. 2022 Jul;152:77-97. doi: 10.1016/j.cortex.2022.04.006.
260. Thachil J., Wada H., Gando S., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
261. Thakur B, Dubey P, Benitez J, Torres JP, Reddy S, Shokar N, Aung K, Mukherjee D, Dwivedi AK. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep*. 2021 Apr 20;11(1):8562. doi: 10.1038/s41598-021-88130-w.
262. Thaweethai T., et al. Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2023 Jun 13;329(22):1934-1946. doi: 10.1001/jama.2023.8823.
263. The microvascular hypothesis underlying neurologic manifestations of post-COVID-19 and possible therapeutic strategies. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021 Aug 19;10(4):193-203. doi: 10.1097/XCE.0000000000000253.
264. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *BioFactors*. 2021;47:232–241. doi: 10.1002/biof.1726.
265. Thyé AYK, Law JWF, Tan LTH et al. Psychological symptoms in COVID-19 patients: Insights into pathophysiology and risk factors of post-COVID-19. *Biology (Basel)*. 2022 Jan 2;11(1):61. doi: 10.3390/biology11010061.
266. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163:3–11. doi: 10.1177/0194599820926473.
267. Toniolo S., et al. Dementia and COVID-19, a bidirectional liaison: risk factors, biomarkers, and optimal health care. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(3):883-898. doi: 10.3233/JAD-210335.
268. UK Office for National Statistics . UK Office for National Statistics; 2023. Prevalence of Ongoing Symptoms Following Coronavirus (COVID-19) Infection in the UK.

269. Valdés Hernández MC, Morris Z, Dickie DA, Royle NA, Muñoz Maniega S, Aribisala BS, Bastin ME, Deary IJ, Wardlaw JM. Close correlation between quantitative and qualitative assessments of white matter lesions. *Neuroepidemiology*. 2013; 40:13–22. doi: 10.1159/000341859.
270. Valente KD, Alessi R, Baroni G, Marin R, dos Santos B, Palmini A. The COVID-19 outbreak and PNES: The impact of a ubiquitously felt stressor. *Epilepsy Behav*. 2021 Apr;117:107852. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107852.
271. Valiuddin HM, Kalajdzic A, Rosati J, Boehm K, Hill D. Update on Neurological Manifestations of SARS-CoV-2. *West J Emerg Med*. 2020 Oct 6;21(6):45-51. doi: 10.5811/westjem.2020.8.48839.
272. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of 497 COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
273. Venkatesan P. NICE guideline on post-COVID. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
274. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:531-542. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.048.
275. Voruz P., et al. Post-COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *Clin. Trans. Neurosci*. 2021;6:9. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.24.21252329>.
276. Voto C, Berkner P, Brenner C. Overview of the pathogenesis and treatment of SARS-CoV-2 for clinicians: a comprehensive literature review. *Cureus*. 2020;12(9):e10357. doi: 10.7759/cureus.10357.
277. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., Lang C., Xiao Q., Xiao K., Yi Z. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) *MedRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
278. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus

outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

279. Wang C, Zhang M, Garcia G et al. ApoE-isoform-dependent SARS-CoV-2 neurotropism and cellular response. *Cell Stem Cell*. 2021 Feb 4;28(2):331-342.e5. doi: 10.1016/j.stem.2020.12.018.

280. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

281. Wang J, Li Q, Yin Y, Zhang Y, Cao Y, Lin X, et al. Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:2063. doi: 10.3389/fimmu.2020.02063.

282. Wang L, Duan Y, Zhang W, Liang J, Xu J, Zhang Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 26 cases of Covid-19 arising from patient-to-patient transmission in Liaocheng, China. *Clin Epidemiol*. 2020 Apr 9;12:387-391. doi: 10.2147/CLEP.S249903.

283. Wang L, Shen Y, Li M, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and metaanalysis. *J Neurol*. 2020 Oct;267(10):2777-2789. doi: 10.1007/s00415-020-09974-2.

284. Wang Q., et al. COVID-19 and dementia: analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US. *Alzheimers Dement*. 2021 Aug;17(8):1297-1306. doi: 10.1002/alz.12296.

285. Wang Z, Yang Y, Liang X, Gao B, Liu M, Li W, et al. COVID-19 associated ischemic stroke and hemorrhagic stroke: incidence, potential pathological mechanism, and management. *Front Neurol*. 2020;11 doi: 10.3389/fneur.2020.571996.

286. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: captures iron and generates reactive oxygen species to damage the human immune system. *Autoimmunity*. 2021 Jun;54(4):213-224. doi: 10.1080/08916934.2021.1913581.

287. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C.

Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324:782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.

288. Woo M.S., et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2):fcaa205. doi: 10.1093/braincomms/fcaa205.

289. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun* 2020; 2: fcaa205. doi: 10.1093/braincomms/fcaa205.

290. World Health Organization . World Health Organization; 2021. A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus, 6 October 2021.

291. Wu Y, Xu X, Chen Z *et al*. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

292. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

293. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Xin Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020 May;40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.

294. Yang AC, et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature*. 2021;595:565–571. doi: 10.1038/s41586-021-03710-0.

295. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul;84:106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504.

296. Yang L., Liu S., Liu J., Zhang Z., Wan X., Huang B., Chen Y., Zhang Y. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jul 25;5(1):128. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.



297. Yang M., Ng M.H.L., Li C.K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review) *Hematology*. 2005 Apr;10(2):101-5. doi: 10.1080/10245330400026170.
298. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
299. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res* 2020 Jul 3;21(1):169. doi: 10.1186/s12931-020-01428-7.
300. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
301. Zhang L, Huang B, Xia H, Fan H, Zhu M, Zhu L, et al. Retrospective analysis of clinical features in 134 coronavirus disease 2019 cases. *Epidemiol Infect*. 2020 Sep 3;148:e199. doi: 10.1017/S0950268820002010.
302. Zhao S., et al. Rapid vigilance and episodic memory decrements in COVID-19 survivors. *Brain Commun*. 2022 Jan 19;4(1):fcab295. doi: 10.1093/braincomms/fcab295.
303. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
304. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020 Jun;7(6):998-1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
305. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol*. 2020;77:1018–1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.

## ДОДАТОК 1

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Марштупа В. В. Насонова Т. І. Клініко-неврологічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-COV-2. Медичні перспективи. 2023; Том XXVIII (4): 98-106. doi.org/10.26641/2307-0404.2023.4.294047.

*(Здобувачем особисто сформовані групи досліджуваних, проведено клінічно-неврологічне, лабораторне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

2. Марштупа В. В. Клініко-неврологічні та нейропсихологічні характеристики цереброваскулярної патології у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, порівняно з групою контролю. Міжнародний неврологічний журнал. 2022;18(8):25-32. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.18.8.2022.985>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи досліджуваних, проведено клінічне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольної групи; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

3. Марштупа В. В. Насонова Т. І. Лабораторні, клініко-неврологічні та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з цереброваскулярним захворюванням. Міжнародний неврологічний журнал. 2023;19(5):8-15. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.19.5.2023.1011>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи досліджуваних, проведено клінічне, лабораторне, нейропсихологічне обстеження хворих та осіб контрольних груп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

4. Марштупа В. В. Насонова Т. І. Аналіз нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із цереброваскулярним захворюванням і SARS-CoV-2 у порівнянні із пацієнтами без SARS-CoV-2. Міжнародний

неврологічний журнал. 2024;20(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.1.2024.1039>.

*(Здобувачем особисто сформовані групи і підгрупи досліджуваних, проведено лабораторне і нейропсихологічне обстеження хворих відповідно до підгруп; здійснено аналіз і узагальнення результатів; сформульовані висновки; підготовлено матеріали до друку).*

5. Марштупа В.В., Насонова Т.І. Взаємозв'язок між COVID-19 і цереброваскулярною патологією (огляд літератури). Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. - 2021. - Т.9, N 1/2. - С.95-96.

*(Здобувачем особисто проаналізовано вітчизняну і зарубіжну літературу на тему дисертації та встановлено відому на даний час інформацію щодо взаємозв'язку між цереброваскулярною патологією і коронавірусною хворобою, сформульовані висновки).*

Міністерство охорони здоров'я  
ТОВ «АРЕНСІЯ Експлораторі Медісін»  
01135, м. Київ, вул. В'ячеслава Чорновола, буд. 12  
Код ЄДРПОУ 39901495

Тел. +380504405389

contact-ua@agensia-em.com

Директор  Левченко Є. І.

 09 травня 2024 р.

### Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: при аналізі лабораторних показників крові у пацієнтів із ГХ із ЧК, інфікованих SARS-CoV-2, визначати рівень гемоглобіну, феритину, ЛДГ і ПКт як раних маркерів, що корелюють із когнітивним і психоемоційним зниженням. У пацієнтів з П із МНД взяти до уваги рівень лейкоцитів, який прямо корелює із зниженням у доменах зорово-конструктивної/виконавчої функції.
2. Установа, їх адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра неврології, 04112, вул. Дорогожицька, 9, місто Київ. Аспірант Маршутпа В. В.
3. Джерела інформації: «Клінічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2». Дисертація / аспірант Маршутпа В. В., під керівництвом професора Насонової Т. І.
- 4.
5. Впроваджено: у діагностичний процес – ТОВ «АРЕНСІЯ Експлораторі Медісін». Місце провадження господарської діяльності: 01135, м. Київ, вул. В'ячеслава Чорновола, буд. 12. Код ЄДРПОУ 39901495, Тел. +380504405389.
6. Термін впровадження: 2020 – 2024 рр.
7. Кількість спостережень: 51.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організація, що впровадила
Покращення якості життя; прихильності до діагностики; на %	31,2	30,4

9. Зауважень та пропозицій нема: рекомендовано для застосування у неврологічній практиці.

10. Відповідальний за впровадження:

Директор

ТОВ «АРЕНСІЯ Експлораторі Медісін»

м. Київ, вул. В'ячеслава Чорновола, буд. 12

 Левенко Є. І.

«09» травня 2024 р.



Міністерство охорони здоров'я  
ТОВ «АРЕНСІЯ Експлораторі Медісін»  
01135, м. Київ, вул. В'ячеслава Чорновола, буд. 12  
Код ЄДРПОУ 39901495

Тел. +380504405389

contact-ua@arenisia-em.com

Директор  Левенко С. І.

05 травня 2024 р.

### Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: доцільно оцінювати окремо такі блоки тесту MoCa, як зорово-конструктивні/виконавчі функції, увага і віддалене повторення для ранньої діагностики когнітивних функцій та ефективного динамічного спостереження пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, особливо із наявною цереброваскулярною патологією.
2. Установа, їх адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра неврології, 04112, вул. Дорогожицька, 9, місто Київ. Аспірант Марштупа В. В.
3. Джерела інформації: «Клінічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2». Дисертація / аспірант Марштупа В. В., під керівництвом професора Насонової Т. І.
4. Впроваджено: у діагностичний процес – ТОВ «АРЕНСІЯ Експлораторі Медісін». Місце провадження господарської діяльності: 01135, м. Київ, вул. В'ячеслава Чорновола, буд. 12. Код ЄДРПОУ 39901495, Тел. +380504405389.
5. Термін впровадження: 2020 – 2024 рр.
6. Кількість спостережень: 111.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організація, що впровадила
Покращення якості життя; прихильності до діагностики; на %	26,4	24,9

8. Зауважень та пропозицій нема: рекомендовано для застосування у неврологічній практиці.

9. Відповідальний за впровадження:

Директор

ТОВ «АРЕНСІЯ Експлораторі Медісін»

м. Київ, вул. В'ячеслава Чорновола, буд. 12



Левенко С. І.

« 09 » травня 2024 р.

Міністерство охорони здоров'я  
КНП «Київська міська клінічна лікарня №9»  
04112, м. Київ, вул. Ризька, буд. 1

Код ЄДРПОУ 25680295

Тел. 044 467 1631

Нечипорчук С. Л.



*13 травня* 2024 р.

### Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: включити до комплексу обстежень пацієнтів із цереброваскулярною патологією, інфікованих SARS-CoV-2, нейропсихологічні (MoCa, FAB, FAS, BAI і HDRS) та лабораторні дослідження (рівень гемоглобіну, фібриногену, альбуміну, феритину, СРБ, ПКт і ЛДГ).
2. Установа, їх адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра неврології, 04112, вул. Дорогожицька, 9, місто Київ. Аспірант Маршутпа В. В.
3. Джерела інформації: «Клінічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2». Дисертація / аспірант Маршутпа В. В., під керівництвом професора Насонової Т. І.
4. Впроваджено: у діагностичний процес – КНП «КМКЛ №9». Місце провадження господарської діяльності: 04112, м. Київ, вул. Ризька, буд. 1. Код ЄДРПОУ 25680295, Тел. 044 467 1631.
5. Термін впровадження: 2020 – 2024 рр.
6. Кількість спостережень: 71.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації:

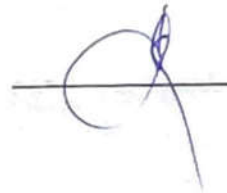


Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організація, що впровадила
Покращення якості життя; прихильності до діагностики; на %	29,1	27,4

8. Зауважень та пропозицій нема: рекомендовано для застосування у неврологічній практиці.

9. Відповідальний за впровадження:

Директор  
КНП «КМКЛ №9»  
м. Київ, вул. Ризька, буд. 1



Нечипорчук С. Л.

«15» травня 2024 р.

Міністерство охорони здоров'я

КНП «Київська міська клінічна лікарня №9»

04112, м. Київ, вул. Ризька, буд. 1

Код ЄДРПОУ 25680295

Тел. 044 467 1631

Нечипорчук С. Л.

13 травня 2024 р.



## Акт впровадження

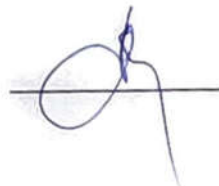
1. Назва пропозиції для впровадження: проводити поглиблене обстеження пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, з метою ранньої діагностики когнітивних і психоемоційних розладів, якщо у пацієнтів є скарги на зниження/відсутність нюху/смаку і клінічна маніфестація цереброваскулярного захворювання.
2. Установа, їх адреса, виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра неврології, 04112, вул. Дорогожицька, 9, місто Київ. Аспірант Маршутпа В. В.
3. Джерела інформації: «Клінічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2». Дисертація / аспірант Маршутпа В. В., під керівництвом професора Насонової Т. І.
4. Впроваджено: у діагностичний процес – КНП «КМКЛ №9». Місце провадження господарської діяльності: 04112, м. Київ, вул. Ризька, буд. 1. Код ЄДРПОУ 25680295, Тел. 044 467 1631.
5. Термін впровадження: 2020 – 2024 рр.
6. Кількість спостережень: 110.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організація, що впровадила
Покращення якості життя; прихильності до діагностики; на %	23,4	21,8

8. Зауважень та пропозицій нема: рекомендовано для застосування у неврологічній практиці.

9. Відповідальний за впровадження:

Директор  
КНП «КМКЛ №9»  
м. Київ, вул. Ризька, буд. 1



Нечипорчук С. Л.

«15» травня 2024 р.