



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.4.043>
УДК 616-002-07-052:[616.98:578.834.1]-06



Стома И.О., Галиновская Н.В., Воропаев Е.В., Барбарович А.А.✉, Осипкина О.В.,
Назаренко И.В.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Роль системного воспаления в формировании нейропсихологических нарушений у пациентов с состоянием после COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Стома И.О., Галиновская Н.В.; сбор материала – Барбарович А.А.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Барбарович А.А., Галиновская Н.В., Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Назаренко И.В.; редактирование – Галиновская Н.В., Назаренко И.В.

Этическое заявление: протокол исследования одобрен этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 03.01.2023).

Информированное согласие: все пациенты подписали информированное согласие на анонимное использование персональных данных.

Финансирование: исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Метаболические, структурные и молекулярно-генетические факторы развития когнитивных и психоневрологических нарушений у людей в постковидном периоде болезни. Обоснование и разработка диагностических и корректирующих технологий» и поддержано Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларусь (договор с БРФФИ № М23РНФ-134 от 02.01.2023).

Подана: 04.09.2025

Принята: 12.12.2025

Контакты: feniks-1342@mail.ru

Резюме

Введение. В структуре симптомов состояния после COVID-19 преобладают неспецифические проявления неврологического спектра. Учитывая вклад системного воспаления в патогенез полиорганных проявлений инфекции COVID-19 и отсутствие значимых морфологических изменений головного мозга в группе лиц с последствиями COVID-19, изучение дополнительных аспектов патогенеза этого состояния остается актуальным.

Цель. Изучение роли системного воспаления в формировании нейропсихологических нарушений у пациентов с состоянием после COVID-19.

Материалы и методы. Дизайн исследования: единовременное, обсервационное, поперечное. За 2023–2025 гг. были обследованы 145 пациентов (48 мужчин и 97 женщин) в возрасте 47 [40; 54,5] лет, имевших проявления состояния после COVID-19. Всем пациентам выполнены оценка неврологического статуса, нейропсихологическое (Mini Mental State Examination (MMSE), проба Бурдона) и лабораторное обследование. Методом иммуноферментного анализа определены интерлейкины (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли α (TNF- α), С-реактивный белок (СРБ). Для оценки связи системного воспаления и иммунного статуса определяли C-X-C motif chemokine 14 (CXCL14), CC – chemokine receptor 5 (CCR5), CXC – chemokine ligant 2 (CXCL2), CXC – chemokine ligant 10 (CXCL10), stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12), C-C chemokine receptor type 8 (CCR8), macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α /CCL20), macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) (MIP-1 β /CCL4), C-C motif chemokine 3-like 1 (CCL3L1), macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α)

(MIP-1 α /CCL3). Определение концентраций всех маркеров проводили с применением микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия) согласно инструкциям производителя. Данные обработаны с помощью программного комплекса Statistica 10.0.

Результаты. Распределение группы пациентов с последствиями COVID-19 по подгруппам по степени выраженности жалоб выявило нарастание когнитивного дефицита по MMSE (28 [27; 29] баллов – в 1-й подгруппе ($p_{MW} = 0,02$); 28 [27; 29] баллов – во 2-й ($p_{MW} = 0,016$); 27 [26; 29] баллов – в 3-й ($p_{MW} = 0,002$); ($p_{KW} = 0,0044$)), однако не сопровождалось изменением уровня ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α , СРБ ($p > 0,05$). Связи с параметрами когнитивного статуса и баллом чек-листа показатели системного воспаления не имели. В группе лиц с выраженным состоянием после COVID-19 наблюдалось снижение уровня хемокинов CXCL2 ($p=0,0043$), MIP-3 α /CCL20 ($p=0,037$), MIP-1 α /CCL3 ($p=0,027$), ответственных за первичное звено бактериального иммунитета. Уровни хемокинов CCR5 ($r=0,56$, $p=0,003$), CXCL10 ($r=0,46$, $p=0,022$), MIP-1 β /CCL4 ($r=0,52$, $p=0,007$), SDF-1/CXCL12 ($r=0,45$, $p=0,002$) выявили прямую корреляционную связь среднего уровня с коэффициентом утомляемости корректурной пробы Бурдона.

Заключение. Системное воспаление не оказывает существенного влияния на когнитивный статус пациентов с состоянием после COVID-19. Выявлена связь иммунного статуса и динамической составляющей когнитивных функций.

Ключевые слова: состояние после COVID-19, нейропсихологические нарушения, когнитивные нарушения, системное воспаление, MMSE

Stoma I., Halinouuskaya N., Voropaev E., Barbarovich A.✉, Osipkina O., Nazarenko I.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Role of Systemic Inflammation in Neuropsychological Disorders in Patients with Post-COVID-19 Conditions

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research work concept and design – Stoma I., Halinouuskaya N.; data collection – Barbarovich A.; statistical data processing, results analysis and interpretation, text writing – Barbarovich A., Halinouuskaya N., Voropaev E., Osipkina O., Nazarenko I.; editing – Halinouuskaya N., Nazarenko I.

Ethics statement: the research protocol was approved by the Ethics Committee of the Gomel State Medical University (Protocol No. 1 dated January 3, 2023).

Informed consent: all patients signed informed consent for anonymous use of their personal data.

Funding: the study was carried out as part of the research project "Metabolic, structural, and molecular genetic factors of cognitive and psychoneurological disorders among individuals in the post-COVID period. Justification and elaboration of diagnostic and corrective technologies", and was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research of the National Academy of Sciences of Belarus (agreement with BRFFR No. M23RNF-134 dated 02.01.2023).

Submitted: 04.09.2025

Accepted: 12.12.2025

Contacts: feniks-1342@mail.ru

Abstract

Introduction. Nonspecific neurological manifestations predominate in the symptom structure of post-COVID-19 conditions. Given the contribution of systemic inflammation to the pathogenesis of multiorgan manifestations of COVID-19 infection and the absence of significant morphological changes in the brain in subjects with COVID-19 sequelae, studying additional aspects of the pathogenesis of this condition remains relevant.



Purpose. To study the role of systemic inflammation in neuropsychological disorders in patients with post-COVID-19 conditions.

Materials and methods. A one-time, observational, cross-sectional study was carried out. In 2023–2025, a total of 145 patients (48 men and 97 women) aged 47 [40; 54.5] years with manifestations of post-COVID-19 conditions were examined. All patients underwent an assessment of the neurological status, neuropsychological (Mini Mental State Examination (MMSE), Bourdon test) and laboratory testing. Interleukins (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) were determined using the enzyme immunoassay method. To evaluate the correlation between systemic inflammation and the immune status, C-X-C motif chemokine 14 (CXCL14), CC – chemokine receptor 5 (CCR5) were determined; CXC – chemokine ligant 2 (CXCL2), CXC – chemokine ligant 10 (CXCL10), stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12), C-C chemokine receptor type 8 (CCR8), macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α /CCL20), macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) (MIP-1 β /CCL4), C-C motif chemokine 3-like 1 (CCL3L1), and macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α) (MIP-1 α /CCL3). The concentrations of all markers were determined using a Sunrise Tecan microplate photometer (Austria) according to the manufacturer's instructions. The data were processed using Statistica 10.0 software package.

Results. Distributing the group of patients with COVID-19 consequences into subgroups according to the severity of complaints revealed an increase in cognitive deficit according to the MMSE (28 [27; 29] points in subgroup 1 ($p_{MW}=0.02$); 28 [27; 29] points in subgroup 2 ($p_{MW}=0.016$); and 27 [26; 29] points in subgroup 3 ($p_{MW}=0.002$; ($p_{KW}=0.0044$))), but was not associated with changes in IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , and CRP levels ($p>0.05$). Systemic inflammation indicators had no relationship with cognitive status indicators and the checklist score. In the group of subjects with severe symptoms of post-COVID-19 conditions, a decrease in CXCL2 chemokines ($p=0.0043$), MIP-3 α /CCL20 ($p=0.037$), and MIP-1 α /CCL3 ($p=0.027$) levels, which are responsible for the primary link of bacterial immunity, was observed. Chemokines CCR5 ($r=0.56$, $p=0.003$), CXCL10 ($r=0.46$, $p=0.022$), MIP-1 β /CCL4 ($r=0.52$, $p=0.007$), and SDF-1/CXCL12 ($r=0.45$, $p=0.002$) levels revealed a direct mean correlation with the fatigue coefficient of the Bourdon Recruitment Test.

Conclusion. The systemic inflammation does not significantly impact cognitive status in patients with post-COVID-19 conditions. A correlation between immune status and the dynamic component of cognitive functions was revealed.

Keywords: post-COVID-19 status, neuropsychological impairment, cognitive impairment, systemic inflammation, MMSE

■ ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия нового вирусного заболевания, получившего название «инфекция COVID-19» [1]. У большинства заболевших на ранних этапах преобладали симптомы острого респираторного синдрома [2], однако также имели место поражения иных органов и систем [1], в том числе и нервной [3]. В качестве патогенетической основы мультисистемного поражения рассматривали системное воспаление, изменение функционирования иммунной системы, нарушение свертываемости крови [4].

У значительной части переболевших инфекцией COVID-19, независимо от тяжести основного заболевания, выявлено длительное персистирование симптомов без тенденции к существенному улучшению [5]. На сегодняшний день накоплены данные о зависимости возникновения состояния после COVID-19 от тяжести течения основного заболевания и госпитализации во время острого периода, пола, возраста пациента, сопутствующего сахарного диабета, вакцинального статуса и образа жизни [5, 6]. Согласно возникшей спустя 5 лет после пандемии инфекции COVID-19 точке зрения, состояние после инфекции COVID-19 может рассматриваться как частный случай постинфекционного синдрома различной этиологии ввиду схожести клинических проявлений [7].

Основными клиническими признаками состояния после инфекции COVID-19, длительность которого может составлять от 2–3 до 10–24 недель без значимой разницы между позитивными (с наличием антител) и негативными по SARS-CoV-2 пациентами, а встречаемость – от 20 до 60% переболевших, являются: усталость, беспокойство, депрессия, нарушения памяти, головные, мышечные и суставные боли, онемение конечностей, одышка, сбои сердечного ритма, ухудшение качества жизни [5, 6]. Наиболее частыми симптомами становятся: утомляемость, беспокойство, депрессия, нарушения памяти, головные, мышечные и суставные боли, онемение конечностей, одышка, сбои сердечного ритма [8].

Ядром клинической картины состояния после COVID-19 является нарушение исполнительских функций и когнитивный дефицит [9, 10]. Согласно полученным нами ранее данным [11, 12], у пациентов с состоянием после инфекции COVID-19 спектр предъявляемых субъективных жалоб указывал на преобладание неспецифических астенических симптомов: нарушения памяти, внимания и мышления, расстройства сна, быстрой утомляемости [11]. Нейропсихологический статус выявил когнитивное снижение легкой степени в виде нарушения гноэзиса всех модальностей [11], что в умеренной степени, в зависимости от возраста, ухудшало качество жизни [12]. Среди симптомов преобладали проявления неврологического характера [13]: утомляемость – 43,3%, нарушения памяти – 27,8%, когнитивные нарушения – 27,1%, нарушения сна – 24,4%, нарушение концентрации внимания – 23,8%, головная боль – 20,3%, головокружение – 16%, тревога – 15,9%, депрессия – 14,0% [14]. Исследованиями W. Szewczyk и соавт. (2024) было выявлено, что когнитивные нарушения в структуре последствий инфекции COVID-19 чаще наблюдаются у пациентов старшей возрастной категории и у лиц, имеющих более 3 сопутствующих неинфекционных заболеваний [15, 16]. При этом не обнаруживалось значительных изменений в лабораторных и функциональных методах исследования, персистенции вируса SARS-CoV-2 или реактивации латентных вирусов, изменения уровня гормонов коры надпочечников, повышения белков системы комплемента [16].

Патофизиологическая основа формирования состояния после COVID-19 на сегодняшний день остается неясной [5, 17, 18]. Предполагаемыми механизмами состояния после COVID-19 считают длительное системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию (ЭД), аутоиммune процессы, суперинфекцию, митохондриальную дисфункцию [5, 17, 19, 20]. Однако убедительных доказательств персистирования вялотекущих процессов при дальнейших исследованиях у лиц с состоянием после COVID-19 получено не было [5, 17].



Аномальный иммунный ответ и системное воспаление, по мнению многих авторов, принимают участие в развитии состояния после COVID-19. Описаны специфические популяции иммунных клеток, длительное время персистирующие после перенесенной острой инфекции. Активация врожденного адаптивного иммунитета приводит к увеличению Т-лимфоцитов с маркерами CD4+, CD8+, натуральных киллеров, что, в свою очередь, сопровождается ростом в крови концентрации интерлейкинов (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-17, интерферонов β , $\lambda 1$, хемокинов [21, 22]. Длительный воспалительный процесс способствует потере олигодендроцитов, бедной психомоторной координации, когнитивному снижению, субкортикальной демиелинизации, влияя на длительные нарушения оперативной памяти [23]. В то же время нейровизуализационные исследования не позволили выявить макроструктурных поражений головного мозга, приводящих к когнитивному дефициту при инфекции COVID-19, исключая случаи инсульта или венозного тромбоза [24].

Нашиими исследованиями также не было выявлено значимых изменений по данным структурной магнитно-резонансной томографии [25].

Таким образом, патогенетическая основа состояния после COVID-19 в настоящее время недостаточна понятна, что препятствует разработке методов патогенетически обоснованного лечения. Несомненная роль системного воспаления в патогенезе инфекции COVID-19 определила цель настоящего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение роли системного воспаления в формировании нейропсихологических нарушений у пациентов с состоянием после COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: единовременное, обсервационное, поперечное, период проведения – 2023–2025 гг.

Исследование выполнено в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» на клинической базе кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации факультета повышения квалификации и переподготовки.

Критерии включения: возраст 18–65 лет, диагноз состояния после COVID-19.

Критерии исключения: возраст до 18 и более 65 лет; соматические заболевания в стадии декомпенсации; инфаркт миокарда или инсульт с неврологическим дефицитом, недостаточность кровообращения выше НІІА, угрожающие жизни аритмии; тромбоэмболия легочных артерий; демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы; заболевания, сопровождающиеся выраженным когнитивным дефицитом, деменцией, диагностированные до перенесенной инфекции COVID-19; детский церебральный паралич; тяжелая депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, диссоциативно-конверсионное расстройство, иные расстройства поведения; шизофrenия, биполярное расстройство, наличие выраженных морфологических изменений при проведении бесконтрастного нейровизуализационного обследования.

Основная группа состояла из 145 пациентов, среди них 48 мужчин и 97 женщин; медиана возраста – 47 [40; 54,5] лет. 28% (29 чел.) перенесли инфекцию COVID-19

более 1 раза. Пневмония наблюдалась у 26 человек в период острой инфекции. Период от перенесенной инфекции COVID-19 до включения в исследование составил 6–12 месяцев. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия – 68% (51 чел.), ишемическая болезнь сердца – 4% (3 чел.), сахарный диабет 2-го типа, заболевания легких – у 4 исследуемых. Неврологические проявления повреждения межпозвонковых дисков имели место у 15 обследуемых (10%).

Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц (43 [36; 48] года, 7 женщин и 5 мужчин), у которых не было в анамнезе явного заболевания инфекцией COVID-19 и признаков состояния после COVID-19 по данным чек-листа. В этой группе также не было отмечено сопутствующих сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний.

При включении в группу все пациенты заполняли короткий чек-лист из 17 вопросов, согласно сумме баллов которого они были стратифицированы по 3 группам в соответствии с источником [26]. Для оценки когнитивных функций заполнялась краткая шкала оценки когнитивного статуса Mini Mental State Examination (MMSE) и проводилась цифровая проба Бурдона. Для определения уровня системного воспаления кровь из периферической (локтевой) вены забирали утром до приема пищи, использовали пластиковые пробирки, обработанные раствором этилендиамина. Образцы крови центрифугировали в течение 10 минут. В полученных образцах плазмы крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию следующих показателей: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α и высокочувствительный СРБ [27, 28]. Анализ концентрации цитокинов и СРБ проводился с помощью наборов «Вектор-Бест» (Российская Федерация). Значение набора для ИЛ-6 составляло в медиане 2,0 пг/мл (0–10 пг/мл); для ИЛ-8 значение набора 2,0 пг/мл (0–10,0 пг/мл); для ИЛ-10 значение набора 5,0 пг/мл (0–31,0 пг/мл); для уровня TNF- α значение набора 0,5 пг/мл (0–6,0 пг/мл). Уровень СРБ составил 8 мг/л. Расчет интегрального показателя СВР – коэффициента реактивности (Kr) – был основан на определении индексов реактивности (ИР) с использованием 5 показателей СВР: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α и СРБ согласно источнику [27]. Характеристика уровня реактивности (УР) СВР определялась в соответствии с рекомендациями из источников [27, 28].

С помощью метода ИФА в плазме крови пациентов далее определялись концентрации: C-X-C motif chemokine 14 (CXCL14) с использованием набора реагентов Human C-X-C motif chemokine 14 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 0,05–30 ng/ml, чувствительность 0,024 ng/ml; CC – chemokine receptor 5 (CCR5) с использованием набора реагентов Human CC – chemokine receptor 5 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 5–2000 ng/L, чувствительность 2,61 ng/L; CXC – chemokine ligant 2 (CXCL2) с использованием набора реагентов Human CXC – chemokine ligant 2 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 7–1500 ng/L, чувствительность 3,63 ng/L; CXC – chemokine ligant 10 (CXCL10) с использованием набора реагентов Human CXC – chemokine ligant 10 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 2–600 ng/L, чувствительность 1,22 ng/L; stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) с использованием набора реагентов Human stromal cell-derived factor 1 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения 0,05–20 ng/ml, чувствительность 0,027 ng/ml; C-C chemokine receptor type 8 (CCR8) с использованием набора реагентов Human C-C chemokine receptor type 8 ELISA Kit (производства BT LAB, Китай), диапазон обнаружения



0,5–32 ng/ml, чувствительность 0,23 ng/ml; macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α) (MIP-3 α /CCL20) с использованием набора реагентов Human macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α) ELISA Kit (производства SunRed, Китай), диапазон обнаружения 0,5–150 pg/ml, чувствительность 0,418 pg/ml; macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) (MIP-1 β /CCL4) с использованием набора реагентов Human macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) ELISA Kit (производства SunRed, Китай), диапазон обнаружения 0,5–150 pg/ml, чувствительность 0,432 pg/ml; C-C motif chemokine 3-like 1 (CCL3L1) с использованием набора реагентов Human C-C motif chemokine 3-like 1 (CCL3L1) ELISA Kit (производства SunRed, Китай), диапазон обнаружения 8–2200 ng/l, чувствительность 7,663 ng/l; macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α) (MIP-1 α /CCL3) с использованием набора реагентов Human MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 alpha) ELISA Kit (производства Elabscience, Китай), диапазон обнаружения 3,13–200 pg/ml, чувствительность 1,62 pg/ml. Определение концентраций всех маркеров проводили с применением микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия) согласно инструкциям производителя.

Результаты исследований вносились в обезличенную таблицу. Математический анализ выполнялся с помощью программного комплекса Statistica 10.0. Распределение данных оценивали с применением теста Шапиро – Уилка. При распределении, отличном от нормального, результаты представлялись в виде медианы (Med), верхнего и нижнего 75% процентилей (LQ–UQ). Использовали пакет программ базисной статистики. Анализ количественных данных между двумя независимыми группами выполняли с применением U-критерия Манна – Уитни (MW), при сравнении нескольких групп использовали тест Краскела – Уоллиса (KW). Различия выборок по качественным признакам были определены с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Наличие корреляционной связи между показателями уточняли с помощью коэффициента Спирмена. Достоверными различиями считали значение $p < 0,05$, тенденцией к отличию – $p < 0,1$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр жалоб в образованных подгруппах представлен в табл. 1.

По мере увеличения балла чек-листа в подгруппах наблюдалось ухудшение субъективного восприятия своего состояния в виде большего процента сенестопатий, головокружения, усугубления тиннитуса, прогрессирования снижения слуха, онемения в лице, депрессии. Возраст пациентов также незначительно увеличивался в третьей подгруппе ($p_{MW} = 0,039$; $p_{KW} = 0,02$ при сравнении с контрольной группой). Наиболее частым сопутствующим заболеванием в подгруппах являлась артериальная гипертензия: 46% в первой подгруппе, 60% – во второй и 50% – в третьей; атеросклероз сосудов брахиоцефальных артерий выявлен у 4% первой подгруппы, 16% – второй и 21% – третьей. Балл MMSE в подгруппах уменьшался с 30 в контрольной группе до 28 [27; 29] в 1-й подгруппе ($p_{MW} = 0,02$); 28 [27; 29] во 2-й ($p_{MW} = 0,016$); 27 [26; 29] в 3-й ($p_{MW} = 0,002$); ($p_{KW} = 0,0044$). Различий в параметрах корректурной пробы, значениях коэффициента утомляемости, коэффициента асимметрии, общего времени выполнения и времени до и после черты в образованных подгруппах нами выявлено не было.

Распределение пациентов с состоянием после COVID-19 не выявило повышения уровня изучаемых ИЛ выше пороговых значений (табл. 2).

Таблица 1
Распределение спектра жалоб у пациентов с постковидным синдромом
Table 1
Complaints spectrum in patients with post-COVID syndrome

Симптом	Подгруппа, %			χ^2 ; p
	1-я (50 человек)	2-я (43 человека)	3-я (52 человека)	
Нарушение памяти	47	77	93	17,9; p<0,01
Нарушение сна	53	83	98	21,2; p<0,01
Шум в ушах	15	17	51	7,13; p=0,06
Быстрая мышечная утомляемость	21	39	85	28,8; p<0,01
Нарушение внимания	21	70	93	40,1; p<0,01
Снижение концентрации	30	77	78	22,2; p<0,01
Головокружение	13	20	68	28,3; p<0,01
Дрожь в руках	15	17	46	4,8; p=0,18
Тревога	21	63	85	33,5; p<0,01
Покалывание в кистях и стопах	23	29	61	12,2; p=0,006
Апатия	13	14	68	30,1; p<0,01
Лабильность настроения	19	53	63	18,8; p<0,01
Туман в голове	11	43	76	32,6; p<0,01
Снижение слуха	11	20	59	18,4; p<0,01
Страх	7	3	34	13,3; p<0,01
Онемение и боль в лице	2	0	17	2,27; p=0,52
Депрессия	0	7	46	24,7; p<0,01
Возраст, годы	46 [37; 51]	48,5 [40; 54]	50 [46; 56]	p>0,05
Пол (жен/муж)	50/50	67/33	60/40	p>0,05

Таблица 2
Уровни параметров СВР плазмы крови у пациентов с состоянием после COVID-19
Table 2
Blood plasma levels of systemic inflammation markers in patients with post-COVID-19 syndrome

Показатель	Контроль	Подгруппа / Med (LQ; UQ)			p_{kw}
		1-я	2-я	3-я	
ИЛ-1 β , пг/мл	0 [0; 0,17]	0 [0; 0]	0,086 [0; 0,37]	0 [0; 0,22]	0,82
ИЛ-4, пг/мл	0,31 [0,14; 0,77]	0,39 [0,1; 1]	0,24 [0,17; 0,37]	0,45 [0,24; 1]	0,62
ИЛ-6, $_1$, пг/мл	1,7 [1,04; 2,89]	2,26 [0,83; 3,45]	2,67 [1,92; 3,43]	1,66 [1,12; 3,4]	0,097
ИЛ-8, $_1$, пг/мл	3,17 [1,86; 3,3]	3,05 [1,96; 4,97]	2,29 [0,18; 4,41]	2,04 [1,28; 3,17]	0,42
ИЛ-10, $_1$, г/мл	2,5 [1,77; 3,23]	4,11 [3,23; 6,19]	2,66 [1,77; 3,14]	1,92 [1,45; 3,9]	0,26
TNF- α , г/мл	0 [0; 0,4]	0,02 [0; 0,9]	0,13 [0,02; 0,34]	0 [0; 0]	0,02
СРБ, г/дл	0,64 [0,37; 3,96]	2,15* [0,62; 4,71]	3,5 [1,72; 6]	0,78 [0,55; 1,95]	0,033
Kr	0–2	0–2	0–1	0–2	0,28
УР	0–1	0–1	0–1	0–1	0,36

Примечание: * p<0,05 при сравнении подгруппы с контрольной.



Как следует из приведенной табл. 2, определенных изменений показателей СВР, указывающих на патогенетические процессы и их основу у пациентов с состоянием после COVID-19, нами выявлено не было. Kr и УР были низкими. Методом корреляционного анализа не было установлено значимой связи между уровнем интерлейкинов, TNF- α , СРБ и показателями корректурной пробы, а также баллом чек-листа, значением MMSE.

Далее нами были проанализированы показатели воспалительных маркеров, принимающих участие в иммунном ответе (табл. 3).

Как следует из представленных в табл. 3 данных, в третьей подгруппе пациентов наблюдалось снижение уровней CXCL2, MIP-3 α /CCL20, MIP-1 α /CCL3. Известно, что CXCL2 непосредственно участвует в хемотаксисе нейтрофилов в очаге воспаления, MIP-3 α /CCL20 стимулирует антибактериальную активность дендритных клеток, MIP-1 α /CCL3 активирует гранулоциты и усиливает хемотаксис иммунных клеток. Все 3 параметра снижались в третьей группе, указывая на иммуносупрессию за счет угнетения палеоиммунитета. Остальные параметры в изучаемых подгруппах не изменились.

Посредством корреляционного анализа нами была выявлена средней степени связь воспалительных параметров с показателями корректурной пробы. Наибольшую значимость при этом имел коэффициент утомляемости, который повышался с ростом концентрации: CCR5 ($r=0,56$, $p=0,003$), CXCL10 ($r=0,46$, $p=0,022$), MIP-1 β /CCL4 ($r=0,52$, $p=0,007$), SDF-1/CXCL12 ($r=0,45$, $p=0,002$). Полученная связь может указывать

Таблица 3
Уровни хемокинов плазмы крови у пациентов с состоянием после COVID-19
Table 3
Blood plasma chemokine concentrations in patients with post-COVID-19 syndrome

Показатель	Подгруппа, Med [LQ; UQ]			p_{kw}
	1-я	2-я	3-я	
CXCL14, pg/ml	3,04 [2,7; 3,6]	2,8 [2,4; 3,1]	2,7 [2,4; 3,6]	$p=0,3458$
CCR5, pg/ml	326,4 [278,3; 370,6]	316,5 [277,8; 349,6]	291,6 [266,2; 330,9]	$p=0,2268$
CXCL2, pg/ml	188,3 [153,3; 201,4]	152,2 [130; 190,5]	163,5* [127,7; 174,5]	$p=0,0427$
CCR8, pg/ml	5,27 [4,3; 6,3]	5 [4,2; 6,3]	5,3 [4,7; 5,8]	$p=0,8390$
CXCL10, pg/ml	66,7 [48,8; 73,2]	65 [50; 69,2]	60,7 [46,8; 65,8]	$p=0,5349$
SDF-1/CXCL12, pg/ml	2,75 [1,9; 3,68]	2,6 [2,5; 3]	2,3 [2; 2,4]	$p=0,1262$
MIP-3 α /CCL20, pg/ml	16,6 [15; 17,7]	15,7 [12,8; 16,6]	14,4* [13,1; 16,2]	$p=0,0368$
MIP-1 β /CCL4, pg/ml	18,7 [17; 24,5]	21,7 [19; 25,4]	19 [16,8; 22,8]	$p=0,3618$
MIP-1 α /CCL3, pg/ml	394,5 [337,4; 732,5]	388,1 [356,8; 428,3]	346,8* [203,2; 379,6]	$p=0,0269$
MIP-1 α /CCL3, pg/ml	6,8 [5,1; 11,4]	9,1 [4,9; 12,2]	5,7 [4,5; 7,7]	$p=0,4081$

Примечание: * $p_{MW} <0,05$ при сравнении подгруппы с контрольной.

на влияние CCR5-рецептора для хемокинов CCL3, CCL4, CCL5 на уровень динамической составляющей когнитивных функций. Белок является ключевым рецептором для миграции Т-клеток и макрофагов. CXCL10 представляет собой хемокин, индуцируемый интерфероном, и принимает участие в хемотаксисе активированных Т-клеток, реализации противовирусного иммунитета. MIP-1 β /CCL4 – провоспалительный хемокин. SDF-1/CXCL12 является ключевым хемокином для гемопоэтических клеток, активирует миграцию стволовых клеток, созревание лимфоцитов.

Коэффициент асимметрии увеличивался при увеличении концентрации CCR8 ($r=0,44$, $p=0,003$), SDF-1/CXCL12 ($r=0,47$, $p=0,019$), MIP-3 α /CCL20 ($r=0,52$, $p=0,009$), MIP-1 α /CCL3 ($r=-0,47$, $p=0,019$). Кроме указанных выше хемокинов, на увеличение асимметрии при выполнении корректурной пробы влиял CCR8, связанный с реализацией аллергических реакций. Время после черты отрицательно зависело от SDF-1/CXCL12 ($r=-0,57$, $p=0,004$).

Таким образом, исходя из проведенного анализа состояния параметров СВР, мы показали, что уровень системного воспаления у пациентов с состоянием после COVID-19 сохраняется низким, независимо от степени выраженности жалоб и сопутствующего когнитивного снижения. Отсутствие связи параметров динамической составляющей когнитивных функций и MMSE с показателями СВР предполагает незначительный вклад СВР в патогенез последствий COVID-19. В то же время в группе с наиболее выраженным симптомами состояния после COVID-19 отмечено снижение уровня хемокинов, ответственных за реализацию первого уровня иммунного ответа, а связь этих параметров с результатами корректурной пробы указывает на влияние постковидных нарушений иммунного ответа на когнитивный дефицит и определяет направления дальнейших исследований.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с последствиями COVID-19 определена низкая степень выраженности системного воспаления. Уровень провоспалительных цитокинов не превышает верхней границы референтных значений и не отличается между подгруппами, образованными на основании степени выраженности жалоб. Учитывая отсутствие связи параметров системной воспалительной реакции и показателей когнитивного статуса, можно предположить незначительное участие системного воспаления в патогенезе состояния после COVID-19.

Среди маркеров хронического воспалительного процесса наибольшую значимость имеют хемокины, ответственные за палеоиммунитет, на уровне дендритных клеток, стимулирующих адгезию и хемотаксис иммунных клеток. Снижение их уровня в подгруппе пациентов с последствиями COVID-19 с выраженным функциональными нарушениями может свидетельствовать об их существенном вкладе в патологический процесс постковидных нарушений, что подтверждается связью с параметрами динамической составляющей когнитивных функций.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. COVID-19: overview and recommendations. Available at: <https://www.dynamed.com/condition/covid-19> (accessed: 24.05.2025).
2. Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(16):1564–1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973
3. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
4. Zhu Y., Sharma L., Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front. Immunol.* 2023;14:1116131. doi: 10.3389/fimmu.2023.1116131
5. Scharf R.E. Post-COVID-19 Syndrome. *Viruses.* 2024;16(12):1901. doi: 10.3390/v16121901
6. Gheorghita R., Soldanescu I., Lobici Sturdza A., et al. The knowns and unknowns of long COVID-19: from mechanisms to therapeutic approaches. *Front. Immunol.* 2024;4(15):1344086. doi: 10.3389/fimmu.2024.1344086
7. Moen J.K., Baker C.A., Iwasaki A. Neuroimmune pathophysiology of long COVID. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2025;79(9):514–530. doi: 10.1111/pnc.13855
8. Peter R.S., Nieters A., Göpel S., et al. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS Med.* 2025;22(1):e1004511. doi: 10.1371/journal.pmed.1004511
9. Hampshire A., Azor A., Atchison C., et al. Cognition and Memory after COVID-19 in a Large Community Sample. *N. Engl. J. Med.* 2024;390(9):806–818. doi: 10.1056/NEJMoa2311330
10. Julide T., Cigdem T., Baris T. Cognitive impairment in long-COVID. *Ideggyó Sz.* 2024;77(5–6):151–159. doi: 10.18071/isz.77.0151
11. Halinoukaya N.V., Stoma I.O., Voropaev E.V., et al. Spectrum of neuropsychological abnormalities in patients with post-COVID. *Neurology and Neurosurgery Eastern Europe.* 2024;14(3):323–334. (in Russian)
12. Nikiforova O.L., Galinovskaya N.V., Voropaev E.V. Assessment of the quality of life of patients who have had COVID-19 infection, in mild and moderate forms. *Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2023;(1):75–81. (in Russian). doi: 10.58708/2074-2088.2023-1(29)-75-81
13. Elboray T., Ebada M.A., Elsayed M., et al. Long-term neurological and cognitive impact of COVID-19: a systematic review and meta-analysis in over 4 million patients. *BMC Neurol.* 2025;25:250. doi: 10.1186/s12883-025-04174-9
14. Panagea E., Messinis L., Petri M.C., et al. Neurocognitive Impairment in Long COVID: a systematic review. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2025;40(1):125–149. doi: 10.1093/arclin/acaee042
15. Szewczyk W., Fitzpatrick A.L., Fossou H., et al. Long COVID and recovery from Long COVID: quality of life impairments and subjective cognitive decline at a median of 2 years after initial infection. *BMC Infect. Dis.* 2024;24(1):1241. doi: 10.1186/s12879-024-10158-w
16. Schild A.K., Scharfenberg D., Regorius A., et al. Six-month follow-up of multidomain cognitive impairment in non-hospitalized individuals with post-COVID-19 syndrome. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2024;274(8):1945–1957. doi: 10.1007/s00406-024-01863-3
17. Peluso Mi.J., Deeks S.G. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. *Cell.* 2024;187(20):5500–5529. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.054
18. Lammi V., Nakanishi T., Jones S.E., et al. Genome-wide association study of long COVID. *Nat. Genet.* 2025;57(6):1402–1417. doi: 10.1038/s41588-025-02100-w
19. Molnar T., Lehoczki A., Fekete M., et al. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches. *Geroscience.* 2024;46(5):5267–5286. doi: 10.1007/s11357-024-01165-5
20. Reisinger E.C., Geerde-Fenge H., Wossidlo C., et al. Long/Post-Covid – An Interdisciplinary Challenge. *Röfo.* 2025;197(12):1388–1394. doi: 10.1055/a-2578-1363
21. Holland J., Sheehan D., Brown S., et al. Immune response and cognitive impairment in post-covid syndrome: a systematic review. *Am. J. Med.* 2025;138(4):698–711.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.09.022
22. Queiroz M.A.F., Neves P.F.M.D., Lima S.S., et al. Cytokine profiles associated with acute COVID-19 and long COVID-19 syndrome. *Fron. Cell. Infec. Microbiol.* 2022;12:922422. doi: 10.3389/fcimb.2022.922422
23. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., et al. Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain. *BioRxiv [Preprint].* 2022;2022.01.07.475453. doi: 10.1101/2022.01.07.475453
24. Kremer S., Gerevini S., Ramos A., et al. Neuroimaging in patients with COVID-19: a neuroradiology expert group consensus. *Eur. Radiol.* 2022;32(6):3716–3725. doi: 10.1007/s00330-021-08499-0
25. Stoma I.O., Baranov O.Yu., Belyakov N.A., et al. Changes in morphometric and neurochemical parameters of brain structure in patients with post-COVID syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2025;22(2):102–118. (in Russian) doi: 10.29235/1814-6023-2025-22-2-102-118
26. Halinoukaya N.V., Voropaev E.V., Barbarovich A.A., et al. Stratification of clinical groups in patients with post-COVID syndrome. *Health and Ecology Issues.* 2025;22(2):7–17. (In Russian) doi: 10.51523/2708-6011.2025-22-2-01
27. Gusev E.Y., Chereshnev V.A., Yurchenko L.N. Systemic inflammation as a typical pathological process. *Cytokines & Inflammation.* 2007;6(4):9–21. (In Russian)
28. Chereshnev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko L.N. Systemic inflammation: a myth or reality? *Herald of the Russian Academy of Sciences.* 2004;74(3):219–225. (In Russian)