

УПРАВЛЕНИЕ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

На правах рукописи

Колпаков Егор Александрович

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ COVID-19
(ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА)

3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Самушия Марина Антиповна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Изучение психопатологической симптоматики при инфекционных заболеваниях. Краткий исторический очерк и современные подходы в контексте пандемии COVID-19	15
1.2 Актуальное состояние вопроса.....	17
1.3 Потенциальные патофизиологические механизмы симптомов психических расстройств при COVID-19. Связь клинической картины с течением основного заболевания и соматической отягощенностью.....	21
1.4 Идентификация факторов риска развития психических расстройств при COVID-19 с использованием алгоритмов машинного обучения	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	34
2.1 Первый этап исследования: наблюдательное одномоментное исследование	35
2.2 Второй этап исследования: ретроспективное исследование	37
2.3 Третий этап исследования – идентификация факторов риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19 при помощи алгоритмов машинного обучения.....	40
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ COVID-19	41
3.1 Спектр психической патологии, выявленной в группе наблюдательного исследования.....	48
3.2 Типология психопатологической симптоматики, ассоциированной с острым COVID-19. Нозогенные реакции	51
3.3 Соматогенные расстройства, ассоциированные с острым COVID-19.....	57
3.4 Изменения нейроиммунологического профиля у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и их взаимосвязь с психопатологической симптоматикой.....	62

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОСТРОЙ ФОРМОЙ COVID-19. РОЛЬ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ.....	67
4.1 Характеристика группы эпидемиологического исследования	67
4.2 Исследование отягощенности хроническими заболеваниями в группе пациентов, госпитализированных с COVID-19, получивших психиатрическую помощь	69
4.3 Изменение лабораторных показателей воспаления у пациентов, госпитализированных с COVID-19, получивших психиатрическую помощь	74
4.4 Анализ результатов инструментальной диагностики и применяемые методы лечения коронавирусной инфекции у пациентов, получивших психиатрическую помощь и контрольной группы.....	78
4.5 Структура психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19, получивших психиатрическую помощь	82
4.6 Психосоматические соотношения и факторы риска развития психотических расстройств	84
4.7 Оценка изменений лабораторных показателей в группе пациентов, получивших психиатрическую помощь	88
ГЛАВА 5. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
ПРИЛОЖЕНИЕ А	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Многоаспектное изучение влияния коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, несмотря на отмену статуса пандемии в мае 2023 года [151], остается в фокусе внимания научного сообщества.

В первую очередь, это обусловлено колоссальными экономическими, социальными и демографическими последствиями. По состоянию на конец 2024 года, совокупное число подтвержденных случаев коронавирусной инфекции составило более 750 миллионов, а число летальных исходов достигло 7 миллионов. [174].

Хотя клинические проявления COVID-19 преимущественно характеризуются респираторными, гематологическими и, в отдельных случаях, гастроинтестинальными симптомами [159], уже на инициальном этапе пандемии были получены сообщения о том, что SARS-CoV-2 может вызывать широкий спектр неврологических и психопатологических симптомов [85]. Согласно систематическим обзорам, в остром периоде коронавирусной инфекции частота верифицированных психических расстройств достигает 40-50% [11, 19]. А психоневрологические осложнения (снижение обоняния и вкуса, головные боли, головокружение, синдром Гийена-Барре, симптомы депрессии и тревоги, астения, когнитивные расстройства, нарушения сна и др.) регистрируются, по различным данным, у 40-60% больных в течение 6-12 мес. после перенесенной инфекции [36, 75, 158].

По данным обсервационного исследования (аналитическая когорта состояла из 247 249 человек), в рамках которого авторы провели перекрестный анализ распространенности симптомов депрессии и нарушений сна среди пациентов с COVID-19 и без него, были получены результаты, свидетельствующие о статистически более значимой распространенности симптомов депрессии (коэффициент распространенности [PR] 1,18 [95% ДИ 1,03–1,36]) и инсомнии (1,13 [1,03 –1,24]) у больных с коронавирусной инфекцией в острой фазе течения [112].

При учете случаев клинически значимой депрессии и/или тяжелых депрессивных симптомов (т.е. критерии DSM-V, оценка BDI-13 ≥ 9 , оценка PHQ-9 >14 или оценка HADS-D >10), манифестирующих через 12 недель после заражения SARS-CoV-2 показатели варьируются от 3 до 12% [166], а отдельные симптомы депрессии наблюдаются у 11-28% респондентов [33, 65, 137].

По данным Brown E. et al (2020), в периоды пандемий таких вирусных инфекций как H1N1 грипп, Эбола, SARS, MERS распространенность психотических расстройств (делирий, бред) среди заболевших пациентов составляет от 0,9 до 4,0%, что значительно выше средней распространенности в популяции (0.015%). В контексте других вирусных агентов, а именно цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр, ВИЧ, были получены схожие результаты [57].

Результаты масштабного исследования, проведенного на выборке более 60 тысяч пациентов, с подтвержденным COVID-19 [158], указывают на то, что психические расстройства могут являться как последствием перенесенной вирусной инфекции, так и фактором риска ее развития, что подчеркивает необходимость своевременной диагностики и лечения этих расстройств. Задokumentированные психиатрические диагнозы, предшествующие развитию COVID-19, увеличивают риск развития инфекции на 65%. В то же время, в течение 3 недель после выздоровления у более чем 18% обследованных отмечалось возникновение психической патологии. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, отмечается повышенный риск развития органических и нейродегенеративных расстройств, включая деменцию, расстройств шизофренического спектра, аффективных нарушений, а также невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств [46].

Исследователями [109] придается особое значение развитию симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), у пациентов, перенесших COVID-19. По данным систематического обзора, проведенного в 2021 году на основе анализа 13 публикаций, с совокупной выборкой 1093 пациента, перенесших

коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, симптомы ПТСР наблюдались в 16% случаев.

Потенциальное бремя тревожно-депрессивных расстройств, возникших в связи с пандемией COVID-19 иллюстрирует исследование по прогнозированию изменения индекса потерянного жизненного потенциала с учетом нетрудоспособности (DALYs), опубликованное в конце 2021 года [140]. Определяемый прирост индекса в связи с тревожно-фобическими расстройствами, ассоциированными с пандемией, составил 9,05 миллионов DALYs, в связи с депрессивными – 10,7 DALYs, что подчеркивает значительный вклад психических расстройств в развитие негативных социальных, экономических и демографических последствий, обусловленных пандемией SARS-CoV-2.

Другим важным аспектом изучения психических расстройств при COVID-19 является поиск потенциальных патофизиологических механизмов развития психопатологической симптоматики в остром периоде коронавирусной инфекции. Рассматривая COVID-19 как универсальную модель системного воспаления, исследование нейроиммунологических реакций, лежащих в его основе, приближает решение ряда вопросов, имеющих фундаментальный характер, таких как определение новых мишеней для терапии психических расстройств [126]. Неспецифические для COVID-19 механизмы, по мнению исследователей, могут включать состояния супервоспаления [97], аутоиммунные реакции [50], последствия пост-реанимационного синдрома [128], влияние сопутствующей соматической отягощенности.

В связи с гетерогенностью факторов риска развития психических расстройств, регистрируемых при COVID-19, актуальным является их комплексное и многоаспектное изучение. Имеющиеся эпидемиологические и клинические данные обнаруживают множество противоречий, обусловленных спецификой применяемых методов обследования пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией. Одним из наиболее значимых факторов развития психических расстройств при COVID-19 являются процессы системного воспаления, что обуславливает необходимость более тщательной оценки как

доступных нейроспецифических биомаркеров, так и показателей воспаления, определяемых в ходе рутинного лабораторного обследования.

Недостаточно изученной является и проблема психосоматического параллелизма психических расстройств при COVID-19, несмотря на то, что выраженность хронической сопутствующей патологии играет значительную роль в манифестации психопатологической симптоматики, может определять ее течение и влиять на прогноз. Результаты множества проведенных в ходе пандемии COVID-19 систематических анализов демонстрируют убедительные данные по увеличению риска тяжелого течения и летального исхода коронавирусной инфекции у пациентов с психоневрологическими осложнениями [58, 70]. Ряд исследователей рассматривают симптоматические инфекционные осложнения со стороны ЦНС у больных COVID-19, независимо от тяжести проявлений основного инфекционного заболевания, как значимые факторы риска внутрибольничной смертности [70].

Таким образом, меры, направленные на выявление и повышение возможности ранней диагностики и превенции подобных осложнений, могут иметь важное значение для снижения общей смертности от COVID-19.

На сегодняшний день, учитывая опыт прошедшей пандемии, когда в условиях массовой заболеваемости и перегруженности системы здравоохранения возможности персонифицированного подхода снижаются, критическими аспектами становятся быстрая диагностика, выбор оптимальных режимов лечения и прогнозирование осложнений.

Использование алгоритмов машинного обучения позволяет в сжатые сроки обрабатывать значительные объемы информации и получать результаты с высокой точностью. В настоящее время они находят широкое применение в качестве основного компонента систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) [53, 155]. Однако эффективное применение этих методик требует не только большого объема качественных исходных данных и высокой квалификации профильных специалистов, но и соблюдения ряда других принципов, таких как прозрачность результатов и доступность их интерпретации [40].

Более углубленная разработка темы потенциально позволит получить новые сведения, имеющие как общенаучную, так и прикладную ценность. Особое практическое значение может иметь идентификация факторов риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19, что позволит оптимизировать их диагностику и профилактику, а также улучшить качество оказания медицинской помощи в целом.

Цель исследования

Определить выявляемость, клиническую типологию и значимые этиопатогенетические факторы риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19, с учетом роли процессов системного воспаления и коморбидной хронической соматической патологии.

Задачи исследования

1. Определить показатель выявляемости психических расстройств среди пациентов, госпитализированных в остром периоде COVID-19, и проанализировать соотношение показателей выявляемости при использовании метода активного тотального скрининга и выборочного скрининга по направлению лечащего врача.
2. Изучить клинико-психопатологическую структуру психической патологии, регистрируемой у госпитализированных пациентов в остром периоде COVID-19.
3. Оценить вклад нозогенных и соматогенных факторов в генезе психических расстройств в остром периоде COVID-19. Оценить влияние тяжести инфекционного процесса по ключевым клиническим и рутинным лабораторным показателям, а также сопутствующей соматической патологии на риск развития психических расстройств у пациентов в остром периоде COVID-19.
4. Провести анализ потенциальной взаимосвязи активации иммунного ответа по нейроспецифическим (с применением технологии «Нейроиммуно-тест») и неспецифическим лабораторным маркерам с клинической характеристикой

регистрируемой в остром периоде коронавирусной инфекции психической патологии.

5. Определить значимые факторы риска развития психических расстройств в остром периоде COVID-19 с применением технологий машинного обучения.

6. Оценить потенциальную эффективность разработанной прогностической модели риска развития психических расстройств в остром периоде COVID-19.

Научная новизна

Согласно данным научной литературы, ведущим инструментом диагностики психических нарушений у госпитализированных с COVID-19 больных являются психометрические шкалы в силу особенностей организации медицинской помощи в период пандемии; при этом диагноз чаще выставляется врачами интернистами [37, 127]. Лишь единичные исследования, посвященные изучению распространенности психических нарушений у госпитализированных пациентов с COVID-19, проводились клинко-психопатологическим методом с привлечением врача-психиатра [5]. В настоящем исследовании при изучении показателя выявляемости психических расстройств был впервые реализован сравнительный подход, а именно проанализировано соотношение эпидемиологического показателя выявляемости психических расстройств при использовании метода активного тотального скрининга с использованием клинко-психопатологического метода с привлечением междисциплинарного консилиума и выборочного скрининга, основанном на решении лечащего врача о необходимости консультации психиатра по обращению пациента или при появлении объективных признаков его психического неблагополучия.

Впервые представлена клиническая типология психических расстройств, регистрируемых у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией. Продемонстрированы соотношения между показателями общесоматических, инструментальных, лабораторных параметров и клиническими проявлениями, с

учетом выраженности коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной системы в группе больных с зарегистрированной психической патологией в остром периоде течения коронавирусной инфекции. Сбор клинических данных проводился непосредственно в условиях инфекционного отделения многопрофильного стационара, при участии мультидисциплинарной бригады (психиатр, терапевт, инфекционист, при необходимости, врачи других специальностей).

Впервые определена выраженность процессов системного воспаления у пациентов с психической патологией, выявленной в остром периоде COVID-19, с использованием методов как нейроспецифической, так и рутинной лабораторной диагностики.

В отношении использования технологий машинного обучения (МО) для прогнозирования риска развития психических нарушений среди пациентов с COVID-19 с учетом большого числа лабораторных, инструментальных и клинических данных, необходимо отметить отдельные редкие исследования, направленные на идентификацию риска психических нарушений в этой группе больных. Так, корейскими исследователями опубликованы данные эффективности применения МО для создания модели, прогнозирующей риск развития делирия у госпитализированных с COVID-19 пациентов [104]. Ближневосточное исследование с использованием методов машинного обучения для выявления факторов риска, связанных с расстройствами психического здоровья после COVID-19, было опубликовано в 2023 году [182]. Однако, все представленные исследования имеют ограничения по параметрам, которые были включены в анализ базы данных. Большая же часть исследований с использованием МО направлена на изучение рисков ухудшения соматического состояния или рисков наступления смерти у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [49, 144].

В настоящем исследовании впервые определены ведущие факторы риска развития психической патологии, манифестирующей в остром периоде новой коронавирусной инфекции на основе анализа большого массива различных данных (широкий спектр параметров соматического состояния, лабораторной диагностики,

инструментальных методов обследования и терапии) с применением алгоритмов машинного обучения.

На основе полученных результатов впервые разработана эффективная прогностическая модель (калькулятор), предсказывающая развитие психических осложнений с точностью (ROC-AUC = 86,1%).

Подобных масштабных исследований, охватывающих вопросы эпидемиологии, клиники и выявления основных этиопатогенетических факторов риска развития психических расстройств в остром периоде течения коронавирусной инфекции до настоящего времени не проводилось.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертационном исследовании решена актуальная для современной психосоматической медицины задача – представлена новая клиническая классификация психических расстройств, манифестирующих в период острого течения COVID-19, определен эпидемиологический показатель выявляемости психических нарушений при различных скрининговых методах (при выборочном скрининге при наличии показаний к консультации психиатра по направлению лечащего врача при объективных признаках психического неблагополучия и выявляемость при активном тотальном скрининге).

Практическую и теоретическую значимость имеет определение степени активации иммунного ответа по данным рутинной лабораторной диагностики и нейроспецифических маркеров у пациентов с различными нозологиями психических нарушений, регистрируемых в острой фазе COVID-19. Впервые сформирован перечень соматических факторов риска развития психических расстройств с использованием искусственного интеллекта в части применения алгоритмов машинного обучения в данной группе пациентов и разработана прогностическая модель, обладающая большим потенциалом эффективности в оптимизации скрининга и маршрутизации пациентов с психическими расстройствами в остром периоде COVID-19, что может быть успешно внедрено в практическую деятельность многопрофильных стационаров.

Методология и методы исследования

Основой для разработки дизайна исследования послужили отечественные и зарубежные работы, посвященные вопросам эпидемиологии, клиники, а также выявлению значимых этиопатогенетических факторов риска развития психических расстройств у пациентов с COVID-19 [10, 104, 127, 144, 182]. Настоящее исследование выполнено на клинической базе кафедры психиатрии – ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ (гл. врач – д.м.н. Н.К. Витько). Общую выборку составило 4006 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в инфекционные отделения многопрофильного стационара в период с апреля 2020 г. по август 2022 г. Были использованы клиничко-психопатологический, клиничко-лабораторный, клиничко-инструментальный и статистический методы.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации по вопросам медицинской этики с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА», протокол от 22 января 2022 г. №1/2022, протокол от 28 августа 2023 г. № 4/2023.

Положения, выносимые на защиту

1. Показатель выявляемости психических расстройств при выборочном скрининге при наличии показаний к консультации психиатра по направлению лечащего врача или объективных признаков психического неблагополучия статистически значимо ниже (4,8%, 95% ДИ [4,2%; 5.5%]), чем выявляемость при активном тотальном скрининге (67%, 95% ДИ [55.5%; 77,0%]).

2. Психические расстройства, регистрируемые в группе пациентов, госпитализированных с COVID-19 в инфекционные отделения многопрофильного стационара, гетерогенны по своим клиническим проявлениям и могут быть дифференцированы в рамках нозогенных и соматогенных расстройств.

3. Развитие клинических проявлений психических расстройств в остром периоде COVID-19 является результатом взаимодействия комплекса факторов, наиболее значимым из которых является тяжесть инфекционного процесса, уровень

активации иммунного ответа и отягощение сопутствующей хронической патологией.

4. Полученная прогностическая модель, позволяет с высокой точностью определять риск развития психических осложнений у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и может лечь в основу алгоритмов для ускоренной диагностики и выбора лечебной тактики, как основного компонента систем поддержки принятия врачебных решений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных положений и выводов достигнута благодаря репрезентативности используемых в диссертационном исследовании данных, а также комплексной и адекватной для поставленных целей и задач методикой обследования, включающей в себя клинико-психопатологический, клинико-лабораторный, клинико-инструментальный и статистический методы.

Основные положения диссертационного исследования изложены на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Москва, 14 ноября 2022 года; Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, Москва, 12 апреля 2023 года; XXVIII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» 3 октября 2023 года; XVI Всероссийской школе молодых психиатров «Суздаль-2023» памяти Петра Викторовича Морозова, Суздаль, 14 апреля 2023 года; IV научно-практической конференции «Психиатрия двух столиц. Встреча в Москве», 10 ноября 2023 года, Москва.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБУ «ЦКБ с Поликлиникой» УДП РФ, ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», ГБУЗ «ПКБ №4 ДЗМ», ФГБУ НМИЦ ВМТ им. А. А. Вишневого МО РФ, а также в учебно-методическую работу кафедры психиатрии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя заключается в постановке цели и задач, разработке дизайна и протокола исследования. Соискателем самостоятельно проводился обзор литературы по теме исследования, набор и включение пациентов в исследование с применением информированного добровольного согласия, сбор анамнестических и клинических сведений, анализ данных медицинских карт, результатов инструментальных и лабораторных исследований. Соискатель лично проводил первоначальную статистическую обработку полученных данных с использованием аналитической математики, обобщая и интерпретируя полученные результаты, а также соотнося их с данными доступных научных источников.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 7 научных публикациях (из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, 3 тезисов), а также в 2-х патентах и двух свидетельствах о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы, посвященные результатам исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. Библиографический указатель содержит 185 литературных источников (из них 29 отечественных и 156 иностранных). Работа иллюстрирована 21 рисунком (из них 7 в приложении) и 23 таблицами (из них 3 в приложении).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Изучение психопатологической симптоматики при инфекционных заболеваниях. Краткий исторический очерк и современные подходы в контексте пандемии COVID-19

На начальном этапе нозологического периода развития психиатрии большой вклад в изучение психических расстройств, возникающих в связи с инфекционными заболеваниями, внесли работы, посвященные проблеме прогрессивного паралича. Среди них выделяются труды Bayle, Esquirol, Falret, Griesenger [29].

К. Vonhoeffler при описании психопатологической симптоматики в рамках инфекционных заболеваний выделяет т.н. «экзогенный тип реакции», и утверждает, что при неограниченном числе экзогенных травмирующих факторов, спектр ответных «реакций» ЦНС представлен астеническим синдромом, синдромами помрачения сознания, галлюцинозом, бредовыми, кататоническими и амнестическими расстройствами, то есть преимущественно расстройствами психотического уровня [54].

Среди исследований, направленных на изучение аффективных и тревожно-фобических расстройств, развивающихся при соматических, в том числе и инфекционных заболеваниях, выделяются работы Д. Д. Плетнева, которым впервые был описан ряд расстройств невротического круга, ассоциированных с кардиологической патологией [78], а также введено понятие «циклосомии», определявшего взаимосвязь соматовегетативных реакций и изменений аффекта [15].

Возвращаясь к исследованиям, посвященным непосредственно инфекционным болезням, подробная классификация психических расстройств при гриппе была дана К. Kleist в 1920 году и включала в себя как психотические симптомы в виде «сумеречных состояний», «гиперкинетических», «делириозных» и «ступорозных» расстройств, так и аффективные (депрессивные) расстройства.

Следует отметить, что при характеристике клинического материала автор учитывает также результаты неврологического обследования и результаты исследования цереброспинальной жидкости. Kleist отрицал теорию, предложенную Bonhoeffer, и разделял психопатологические синдромы при инфекционных болезнях на гомонные и гетеромные, отводя отдельную роль в развитии экзогенных психозов «особой лабильной конституции» [96].

Особый интерес представляет исследование Menninger [121], в котором была обследована когорта пациентов с психотическими симптомами, напоминавшими dementia praecox в остром периоде «испанки» и подверженными обратному развитию при разрешении инфекционного процесса, в отличие от симптомов шизофрении [120].

К. Shneider в своей фундаментальной работе «*Klinische Psychopathologie*», обобщая выводы, сделанные предшественниками, предлагает критерии, необходимые для развития психоза на соматической почве. К представленным автором критериям относятся серьезные заболевания внутренних органов, подтвержденные данными медицинских обследований, очевидная временная связь между манифестацией психоза и соматической вредностью, параллелизм в развитии симптоматики психического неблагополучия и соматического заболевания, а также особенности клинической картины психоза, соответствующие “экзогенным” или “органическим” проявлениям. Кроме того, автор дает психопатологическую характеристику аффективным расстройствам, возникающим в связи с соматическими заболеваниями, вводя понятия депрессий «почвы» и «реакции», при которых не отмечается таких признаков витализации аффекта как чувство «тоски», идеаторной и моторной заторможенности, первичности чувства вины [141].

Отечественные авторы, поддерживая утверждения К. Shneider [25], представляли в качестве промежуточного звена между психогенными и эндогенными реакциями т. н. «реакции патологически измененной почвы». С. Г. Жислин (1956), отмечая значительный вклад «соматической вредности», в том

числе аутоиммунных и тяжелых вирусных и бактериальных инфекций в развитие эндогенной психопатологической симптоматики [7].

Аккумулируя опыт предшественников, в настоящее время изучение психических расстройств, манифестирующих при различных внутренних болезнях, получило дальнейшее развитие в виде транснозологической ритмологической модели депрессии [20]. Отдельно стоит упомянуть предложенную академиком РАН Смулевичем А.Б. клиническую классификацию психосоматических расстройств, спровоцированных (обусловленных) различной соматической патологией, разработанной совместно с сотрудниками Отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматическими расстройствами ФГБНУ НЦПЗ [22]. Представленная авторами клиническая классификация психосоматической патологии широко применяется при изучении психических расстройств, развивающихся на фоне соматического неблагополучия различной нозологической принадлежности [21, 24]. Практическое применение представленная классификация находит в оптимизации диагностических и лечебных подходов, а также в правильной и эффективной маршрутизации этой категории больных [9].

1.2 Актуальное состояние вопроса

В условиях пережитой пандемии COVID-19 и высоком риске появления других масштабных инфекций, представляется актуальной разработка клинической типологии психических расстройств, выявляемых как в остром периоде инфекции, так и в рамках «постковидного» периода, с применением не только традиционного клинико-психопатологического и психометрического подхода, но и ряда методов инструментальной и лабораторной диагностики [8, 14].

Отдельно подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода к оценке состояния пациентов с COVID-19 и выделению факторов риска развития психиатрических осложнений, в том числе с учетом отягощенности хроническими соматическими заболеваниями [172], что позволило бы оптимизировать подходы к оказанию помощи.

Анализируя доступные литературные источники, можно сделать вывод о преимущественно формализованной оценке психопатологической симптоматики в условиях COVID-19. Как в зарубежных, так и в отечественных публикациях наибольшее распространение получили исследования, выполненные при помощи онлайн-опросников, что снижает объективность полученных данных в пользу большего объема выборки и оперативной обработки информации [26].

Оценка психопатологической симптоматики у госпитализированных с COVID-19 пациентов, при непосредственном их обследовании в «красной зоне» следует тем же принципам, что объясняется чрезвычайно высокой нагрузкой на медработников, тяжелыми условиями труда и ограниченным временем на принятие решений.

В связи с этим, в условиях пандемии, в клинической практике врачей-психиатров широкое распространение получило применение скрининговых шкал, которые являются эффективным и быстрым методом оценки психического статуса.

Согласно метаанализу Deng J. et al. (2021), среди наиболее распространенных психометрических инструментов можно выделить шкалы самооценки депрессии и тревоги Цунга (Zung SDS, SAS), опросник генерализованного тревожного расстройства ГТР-7 (General Anxiety Disorder – 7, GAD-7), опросник состояния здоровья пациента (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), симптоматический опросник (Symptom Checklist-90, SCL-90), индекс тяжести бессонницы (Insomnia Severity Index, ISI) [67].

Востребованность использования экспресс-методик для оценки психического состояния в условиях пандемии отражает и активный процесс разработки и валидации COVID-специфичных шкал и опросников, таких как Fear of COVID-19 (FCV-19S), COVID-19 Burnout Scale (COVID-19-BS), COVID-19 Phobia Scale (C19P-S) [35, 42, 181], которые нашли применение как в клинических, так и в социо-демографических исследованиях COVID-19 [51, 177].

В сравнительном исследовании Adiguzel A., выраженность тревоги, у пациентов с COVID-19 по шкале CAS (Coronavirus Anxiety Scale) соответствовала интенсивности головной боли, определяемой при помощи Индекса влияния

головной боли (НПТ-6) [32]. Кроме того, у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией определялся статистически значимо более высокий уровень тревоги в сравнении со здоровыми лицами.

На инициальном этапе пандемии, для описания тревоги, ассоциированной с возникновением COVID-19, Asmundson GJG и Taylor S. (2020) предложили термин “coronaphobia” [43]. Результаты проведенных в феврале 2020 года опросов среди граждан Канады и США продемонстрировали значительное возрастание психологических реакций защиты по типу «избегания», чрезмерную озабоченность эпидемиологической ситуацией и недоверие к системе здравоохранения и даже убежденность в «подстроенности» пандемии [45]. Рост числа подобных исследований позволило Agora et al. (2020), концептуализировать феномен «коронафобии», выделив три ее облигатных составляющих: физиологическую, обусловленную вегетативной реакцией «бей-беги», когнитивную, ответственную за развитие последующей эмоциональной реакции, такой как грусть, чувство вины, злость и поведенческую, к которой отнесены различные варианты избегающего поведения, в том числе и ассоциированные с нозофобией [41].

Результаты ряда исследований, показали, что у людей, испытывающих больше опасений по поводу COVID-19 и чаще использующих средства индивидуальной защиты в повседневной жизни, статистически достоверно чаще регистрируются депрессивные симптомы [55, 102]. В то же время Lee S. A. et al (2022) отмечают, что у лиц с депрессивными расстройствами выраженные ипохондрические переживания наблюдаются чаще, чем у лиц с тревожными [103].

Описания психопатологических особенностей психических расстройств, регистрируемых у пациентов с подтвержденным COVID-19 носят спорадический характер и представлены преимущественно в ряде клинических случаев.

Так, сообщают о развитии соматогенной депрессии, в клинической картине которой, на первый план выходил апато-адинамический синдром, с отчетливой витализацией аффекта: гиперсомнией, резким снижением аппетита, депрессивной переоценкой прошлого, идеаторной и моторной заторможенностью. В результате

стационарного лечения инфекционного заболевания, на 20-й день болезни психопатологическая симптоматика полностью редуцировалась [124].

В другом докладе описывается развитие полиморфной тревожно-депрессивной симптоматики с нарушениями сна на фоне острого COVID-19, осложненного тяжелой дыхательной недостаточностью, сепсисом и эпизодами спутанности сознания на высоте инфекционного процесса. Клиническое улучшение было достигнуто лишь на этапе реабилитации, спустя 6 недель после назначения комбинированной антидепрессивной терапии (Эсциталопрам + Миртазапин) и стабилизации соматического состояния, которое сопровождалось снижением провоспалительных цитокинов по данным лабораторной диагностики [38]. Те же авторы сообщают о случае соматогенной депрессии со стремительным развитием делириозной симптоматики, когнитивным снижением и летальным исходом, произошедшим на фоне острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС, ARDS).

По данным Troyer et al. (2020), делириозная симптоматика и спутанность сознания развивается у 20% пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции и выраженной гиперцитокинемией при лабораторном обследовании [161].

Несмотря на разрозненность доступных научных данных, очевидно, что клинические особенности психопатологической симптоматики, регистрируемой в остром периоде COVID-19, определяются в первую очередь тяжестью инфекционного процесса и требуют дальнейшего изучения с применением персонифицированного междисциплинарного подхода с оценкой не только выраженности COVID-ассоциированного воспалительного процесса, но и сопутствующих хронических заболеваний. Вне фокуса внимания остается проблема изучения особенностей клинической картины психических расстройств в рамках острого течения коронавирусной инфекции с непосредственным применением клинико-психопатологического метода в условиях инфекционного отделения.

В недавнем исследовании [63] с выборкой 103 пациента, госпитализированных с COVID-19 представлены данные распространенности нозогенных реакций, соматогенной астении, а также выраженности тревожного дистресса по шкале психологического стресса (PSM-25) среди медработников, выполняющих служебные обязанности в условиях инфекционного отделения.

Авторы проводят эмпирическую оценку динамики формирования психической патологии на начальном этапе пандемии COVID-19 с выделением прогнозируемых клинически завершенных форм психической патологии и ряда медико-биологических, социально-психологических, профессионально-бытовых и информационных факторов риска, оставляя вне фокуса внимания тяжесть течения коронавирусной инфекции с учетом результатов лабораторного и инструментального обследования и выраженности сопутствующей хронической патологии, что подчеркивает необходимость дальнейшей разработки темы.

1.3 Потенциальные патофизиологические механизмы симптомов психических расстройств при COVID-19. Связь клинической картины с течением основного заболевания и соматической отягощенностью

По мере накопления научных данных о клинических особенностях психических расстройств, ассоциированных с коронавирусной инфекцией, отчетливо определяются две ключевых группы факторов, влияющих на развитие психопатологической симптоматики.

К первой группе отнесены разного рода психогенные факторы, среди которых выделяют влияние мер социальной изоляции, потерю социального и профессионального статуса, материальный ущерб, утрату значимых близких в связи с коронавирусной инфекцией, непосредственную постановку диагноза COVID-19, длительное нахождение в условиях инфекционного стационара и прочие [86].

Вторая группа представлена соматогенными факторами, обусловленными как непосредственной нейротропностью SARS-CoV-2, так и развитием повреждения

эндотелия сосудов, процессов респираторной и циркуляторной гипоксии, каскадной реакцией системного иммунного ответа (т.н. «цитокиновый шторм»), течением сопутствующей хронической патологии у инфицированных, и рядом ятрогенных причин, к которым относится применение препаратов ГКС и некоторых антибиотиков [10].

Нейротропные характеристики и потенциальные пути инвазии других представителей семейства бета-коронавирусов, таких как SARS-CoV-1 и MERS, описанных в литературе [156, 185], имеют ряд сходств с механизмами прямого поражения ЦНС, определяемыми для SARS-CoV-2.

Одним из них является инфицирование ольфакторного эпителия при интраназальной инвазии вируса, с последующим поражением аксонов нейронов [76]. По данным последних исследований большее значение в отношении нейротропности вируса придается факту сродства белковых частиц вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фактора – 2 (АПФ-2, ACE-2) [152], который широко распространен не только в головном мозге, но и в эндотелии сосудов, а также в тканях почек и сердца [162].

ACE-2 рецепторы экспрессируются нейронами паравентрикулярных областей [179], в которых, как отмечают некоторые исследователи, определяются участки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), наиболее уязвимые для влияния процессов системного воспаления, развитие которого может быть обусловлено как нейроинфекциями, так и стрессовыми факторами [100, 147].

Исследование нарушения проницаемости ГЭБ при психических расстройствах, являясь одним из перспективных направлений нейропсихиатрии, сосредоточено на поиске морфологических и иммунобиологических маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера во взаимосвязи с психической патологией [93]. По данным патологоанатомических исследований головного мозга пациентов с шизофренией, в префронтальных участках микрососудистого русла определяется ряд дегенеративных изменений эндотелиоцитов, а также расширение периваскулярных пространств, снижение числа перикапиллярных

олигодендроцитов и количества рецепторов к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP) [164, 169, 173].

Уровни GFAP, наряду с другими нейроспецифическими белками (НСБ), такими как S100B, нейронспецифическая енолаза (Neuron-specific enolase, NSE), основной белок миелина (ОБМ, Myelin basic protein, MBP), определяются в цереброспинальной жидкости и крови пациентов с различными нейродегенеративными и неврологическими расстройствами, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, инсульт, черепно-мозговая травма [30, 95, 113], а также аффективными и психотическими расстройствами [99, 105].

Маркеры изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера исследуются и в контексте изучения психических расстройств, ассоциированных с COVID-19. Так, рабочей группой под руководством член-корреспондент РАН З.И. Кекелидзе проведена двухэтапная оценка уровней GFAP и NSE у госпитализированных с COVID-19 пациентов и проведен анализ с учетом выявленной психической патологии, которая была представлена преимущественно невротическими и соматоформными расстройствами. В результате исследования не было получено статистически значимых корреляций между типом регистрируемой психической патологии и уровнями нейроспецифических белков, однако, последние прямо коррелировали с течением основного заболевания [8].

В другом исследовании, посвященном оценке НСБ у пациентов с депрессией и перенесших COVID-19 в бессимптомной форме изменения нейроиммунологического профиля, в сравнении с пациентами, обследованными до пандемии, также не достигали уровня статистической значимости, однако достоверно коррелировали со спектральными параметрами электроэнцефалографии (ЭЭГ), определяющими недостаточную активацию лобно-височно-центральных отделов коры головного мозга у пациентов перенесших коронавирусную инфекцию [89].

При оценке потенциальных патофизиологических механизмов развития симптомов психических расстройств, регистрируемых при COVID-19, также

подчеркивается роль синдрома высвобождения цитокинов (Cytokine release syndrome, CRS), обуславливающего повреждение структур ЦНС [153], а как известно, иммунологические триггеры рассматриваются в качестве ключевого патогенетического фактора возникновения аффективных и психотических расстройств, в том числе и при вирусных инфекциях [125, 163].

Кроме того, проведенные исследования указывают на взаимосвязь тяжести психопатологической симптоматики, когнитивных нарушений и астении, наблюдаемых у большого числа лиц, перенесших COVID-19, с выраженностью процессов нейровоспаления в остром периоде заболевания [52, 118, 119], что подчеркивает необходимость изучения не только специфических маркеров повреждения структур ЦНС, но и поиска ассоциированных с ними лабораторных показателей, доступных для оценки в рамках рутинного обследования пациентов при госпитализации.

Исследование De Lorenzo R. et al. (2024) продемонстрировало взаимосвязь между определяемыми уровнями нейрофиламентов легких цепей (NfL) и уровнями С-реактивного белка, IL-4, IL-8, IL-9, а также макрофагального белка воспаления MIP-1b [110]. По данным литературы, значительное увеличение концентрации последних, ассоциировано с тяжелым течением COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [62, 83]. В это же время, тяжелое течение острого периода коронавирусной инфекции может играть роль в развитии психопатологической симптоматики в постковидном периоде, о чем свидетельствуют данные проспективных исследований. Так, по результатам, полученным Fernández-de-Las-Reñas C. et al. (2021), число симптомов COVID-19, определяемых при поступлении в стационар, и длительность госпитализации были связаны с развитием тревожно-депрессивных расстройств спустя 6-10 месяцев после выписки [74], что отражает, в том числе, и актуальность проблемы более углубленного изучения патогенетических механизмов влияния COVID-19 на ЦНС.

Роль провоспалительных цитокинов на современном этапе традиционно рассматривается как важный аспект в этиологии депрессий, в том числе постковидных [66, 92, 111, 148], а сами представления о роли иммунного

воспаления в патогенезе психических расстройств, в частности депрессий, сложились более 30 лет назад [71, 88, 101].

Опыт, накопленный в процессе исследования психоневрологических осложнений COVID-19, позволяет рассматривать новую коронавирусную инфекцию в качестве универсальной модели системного иммунного воспаления, играющего роль пускового механизма, ведущего к развитию пост-COVID-депрессии и манифестации психической патологии в остром периоде новой коронавирусной инфекции [111]. Анализ результатов работ, посвященных развитию симптомов депрессии в постковидном периоде, выявил ряд ключевых факторов, связанных с риском возникновения аффективных расстройств у пациентов с SARS-CoV-2: женский пол, предшествующий анамнез психических нарушений, психоневрологические осложнения в остром периоде течения коронавирусной инфекции и выраженное системное воспаление во время острой фазы [47, 68].

Mazza et al. (2021) продемонстрировали связь тяжести депрессивной симптоматики с системным воспалением, которое измерялось на исходном уровне во время острой инфекции. Системный иммунно-воспалительный индекс (СИВ) на исходном уровне ($\text{СИВ} = (\text{тромбоциты} \times \text{нейтрофилы}) / \text{лимфоциты}$) объяснял вариацию тяжести депрессии в моделях при оценке влияния возраста, пола и госпитализации [119]. По данным, полученным исследователями, изменения СИВ также достоверно предсказывали изменения показателей депрессии – значимое снижение показателя между госпитализацией и 3х-месячным последующим наблюдением приводило к уменьшению тяжести депрессии, в отличие от небольших изменений СИВ, которые свидетельствовали о стойкости или ухудшении клинической картины.

В другом исследовании, проведенном в когорте из 1851 пациентов, госпитализированных с COVID-19, было выявлено, что у лиц с впервые установленным диагнозом депрессивного расстройства и расстройства адаптации, наблюдалось статистически значимое повышение уровней IL-6 и С-реактивного белка, в сравнении с другими группами пациентов [87].

В проспективном исследовании Li T. et al. (2022), определяется статистически значимое повышение уровней нейтрофилов, лактат-дегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ), Д-димера и интерлейкина-6 среди пациентов с выявленными депрессивными расстройствами развившимися на фоне стационарного лечения по поводу коронавирусной инфекции. Кроме того, аффективные расстройства являлись предиктором более тяжелого течения основного заболевания. Ухудшение соматического состояния у этих пациентов наблюдалось в 24% случаев ($p < 0.001$). При изучении влияния ряда хронических соматических заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца) статистически достоверных различий получено не было [106]. Авторами подчеркивается значение своевременного выявления психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19 для улучшения прогноза.

В контексте психотических расстройств, у пациентов с делирием и выявленным COVID-19, в периферической крови определяется статистически значимое повышение таких маркеров воспаления как СРБ, Ферритин, Д-димер [131]. Авторы исследования подчеркивают значительную роль факторов системного воспаления не только в развитии психопатологической и неврологической симптоматики, но и осложнений, ассоциированных с процессами гипоксии, длительной иммобилизации, применением некоторых лекарственных средств, таких как глюкокортикостероиды, а также изначально более высоким риском развития сосудистых событий в связи с имеющимися сопутствующими хроническими заболеваниями.

Ключевую роль процессов системного воспаления и наличия сопутствующей патологии внутренних органов в развитии делирия у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией иллюстрируют результаты другого исследования, объединившего в себе результаты обследований 214 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 [80].

Использованная комплексная модель оценки факторов риска включала в себя широкий перечень показателей, начиная от результатов физикального обследования

при поступлении, методов инструментальной диагностики (ЭКГ, КТ органов грудной клетки) и методик количественной оценки соматического состояния/отягощенности хроническими заболеваниями (шкалы комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS, индекс коморбидности Чарльсона, Charlson Comorbidity Index. CCI), заканчивая рядом лабораторных исследований (общий, биохимический анализ крови, анализ газового состава крови, соотношение количества нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophils-lymphocytes ratio, NLR).

Согласно полученным результатам, диагноз делирия (по классификации DSM-V) устанавливался в 22% случаев, а наиболее значимыми факторами риска его развития являлись возраст пациентов, предшествующий диагноз деменции, количество баллов по шкале GCS, значение индекса CCI, высокий уровень СРБ и отношения NLR.

В другом исследовании, посвященном сравнению клинических и лабораторных показателей в группах пациентов с COVID-19-ассоциированным делирием и делирием, ассоциированным с другими состояниями, были получены схожие результаты, а именно статистически значимо более высокий уровень СРБ при малом числе лейкоцитов [139].

В недавнем систематическом обзоре Zeng N. et. Al. (2023) обсуждается ряд ограничений исследований, посвященных изучению психических расстройств, ассоциированных с COVID-19. Авторы обращают внимание на необходимость более углубленного изучения роли процессов системного воспаления в качестве фактора риска развития психопатологической симптоматики и для оценки исходов заболевания [184].

При исследовании влияния сопутствующей хронической патологии на психическое состояние пациентов, госпитализированных с COVID-19 Wankowicz P et al. (2021) было установлено, что нарушения сна, депрессивные и тревожные расстройства в группах пациентов с артериальной гипертензией, ИБС, ХОБЛ, сахарным диабетом, дислипидемией и аутоиммунным тиреоидитом наиболее выражены в последней группе. Авторы также обращают внимание на необходимость применения мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов,

госпитализированных с коронавирусной инфекцией и имеющих сопутствующие хронические заболевания [171].

В метаанализе, выполненном Garcia-Lara R. A. et al. (2022) было выявлено значительное увеличение распространенности депрессии среди инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с сахарным диабетом (17-33% в зависимости от методов обследования), ожирением (48%) и артериальной гипертензией (18%), что значительно превосходит показатели, полученные до пандемии: 10,6-17% при СД, 23% для пациентов с ожирением и 14,5% при АГ [77]. Авторы исследования отмечают необходимость дальнейшего изучения психического состояния пациентов с COVID-19, имеющих сопутствующие хронические заболевания, с целью определения факторов риска и выработки персонифицированного подхода.

При оценке вклада, вносимого сопутствующей соматической патологией в развитие психотической симптоматики, в первую очередь делирия, в качестве основного фактора риска рассматривается наличие деменции, предшествующей госпитализации [138]. Сопоставимые результаты были представлены и в других публикациях.

Однако, в исследовании Ticinesi A. et al (2020) среди факторов риска развития делирия у пациентов, госпитализированных с COVID-19, определяется не только наличие деменции, но и ряд других хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, инсульт, ХОБЛ, эпилепсия, а также влияние возраста пациентов (73 года в группе пациентов без делирия, против 82 лет в основной группе, $p < 0.001$) [160]. Следует отметить, что развитие психотических расстройств было ассоциировано и с изменением лабораторных маркеров: повышением уровня Д-димеров, прокальцитонина (ПКТ), СРБ, креатин-фосфокиназы (КФК), ЛДГ, мочевины и индекса оксигенации артериальной крови (pO_2/FiO_2).

Недавнее исследование Jang Y. et al (2024), проведенное в когорте из 832 тыс. пациентов с COVID-19, показало, что развитие делирия обуславливает повышения риска смерти в течение одного года [91]. Кроме того, было установлено, что значения индекса коморбидности Чарльсона (CCI) > 3 баллов определялись в подгруппе пациентов с делирием достоверно чаще, чем в контрольной ($p < 0.001$).

По утверждениям авторов, ряд факторов, ассоциированных с развитием делирия, являются модифицируемыми, что отражает необходимость более углубленной диагностики, профилактики и персонифицированных подходов к лечению.

Актуальность интегративного междисциплинарного подхода к обследованию и лечению психических расстройств, ассоциированных с коронавирусной инфекцией, подчеркивают и отечественные исследователи [13]. Мосолов С. Н. (2021), представляя алгоритм скрининга постковидных психических расстройств, обращает внимание на необходимость их своевременной диагностики и лечения уже в остром периоде инфекции, отмечая, что роль первичных (нейротропных) и вторичных (системных) эффектов, вызванных коронавирусной инфекцией, остается недостаточно ясной [10].

В соответствии с проведенным анализом научных работ представляется актуальным дальнейшее изучение патофизиологических механизмов развития психопатологической симптоматики в остром периоде COVID-19 с оценкой как доступных нейроспецифических маркеров, так и данных, получаемых в результате рутинного лабораторного обследования с учетом соматического состояния пациентов и отягощенности сопутствующими хроническими заболеваниями.

1.4 Идентификация факторов риска развития психических расстройств при COVID-19 с использованием алгоритмов машинного обучения

В последние годы в систему здравоохранения активно внедряются технологии машинного обучения. В первую очередь это связано с необходимостью быстрого анализа большого объема накопленных статистических данных [2].

Машинное обучение (МО) позволяет использовать их с целью получения статистически значимых выводов в различных задачах здравоохранения. Преимущества таких технологий включают в себя широкую применимость, возможность дообучения на новых данных, комплексный анализ большого числа параметров, высокую скорость обучения и получение результатов на основе табличных данных [33].

В научной психиатрии алгоритмы машинного обучения могут применяться для помощи в диагностике расстройств, прогнозировании исхода заболевания, оценке эффективности лечения и мониторинга потенциальных биомаркеров, ассоциированных с развитием психопатологической симптоматики [69]. К примеру, на основе накопленных психометрических данных, выделяются потенциальные предикторы развития тревожных и аффективных [134], а также психотических расстройств, разрабатываются калькуляторы риска возникновения психозов в разных возрастных группах [123].

В другом ретроспективном когортном исследовании, проведенном на выборке более 30 тыс. человек, на основе комбинированных факторов, таких как: несуицидальные самоповреждения, наличие аффективных расстройств, коморбидные соматические заболевания, используемые медицинские препараты, история госпитализаций и социо-демографические показатели, производится стратификация риска суицида среди взрослого населения с использованием алгоритмов машинного обучения [170].

Они могут найти широкое применение и в персонификации подходов к диагностике и терапии психических расстройств. Машинный анализ накопленных данных способствует оптимизации психофармакотерапии и психотерапевтических методик, в том числе и цифровых, с учетом комплексной оценки полигенного риска, результатов лабораторной и инструментальной диагностики [61].

В контексте пандемии COVID-19, технологии машинного обучения активно применяются для оценки риска возникновения осложнений основного заболевания и летального исхода. Так, в исследовании, проведенном на выборке из почти 7 тыс. пациентов, наиболее важными факторами риска развития критического состояния при COVID-19 считались баллы по шкале APACHE (Шкала физиологической оценки острых и хронических заболеваний), количество дней госпитализации и уровни лейкоцитов и лимфоцитов [44]. Большинство из этих показателей сами по себе являются отражением тяжести инфекционного заболевания, однако, расширение применения методик машинного обучения может оптимизации процессов диагностики состояния пациентов.

Технологии машинного обучения применяются и для оценки факторов риска возникновения психических расстройств в условиях COVID-19. К примеру, на основе комплексных психодиагностических методик (опросники, шкалы), определяются наиболее значимые факторы дистресса и уязвимые социальные группы, которые сильнее остальных подвержены психогенному влиянию пандемии. К нему можно отнести различные меры социальной изоляции, дистанционную занятость, нозофобию, постановку диагноза у родственников и значимых близких и прочее [75]. В других исследованиях оценивается также и эффективность различных копинг-стратегий для борьбы со стрессом, обусловленным коронавирусной инфекцией. Однако авторы указывают на множество ограничений, самым важными из которых является невозможность четкого определения преципитирующих факторов развития дистресса [135].

При помощи технологий машинного обучения определяются и факторы развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном на выборке в 878 пациентов, из которых у 57 в периоде наблюдения возникали психотические состояния, было выделено более 70 возможных факторов риска развития делирия. Основную выборку признаков составляли социодемографические показатели, клинические данные, результаты лабораторной и инструментальной диагностики. В результате применения алгоритма XGBoost наиболее значимыми из них оказались: использование ИВЛ, применение психофармакотерапии, цефтриаксона, амброксола, а также уровень ионов натрия в крови [104].

В сравнительном исследовании Пашковского В. Э. с соавт. (2023), выполненным с применением модели логистической регрессии, показано, что предикторами неблагоприятного исхода стационарного лечения пациентов с делирием, ассоциированным с COVID-19, могут являться такие факторы как «частота дыхания», «частота сердечных сокращений» и итоговый балл по шкале NEWS2. Кроме того, у лиц из этой группы фиксировалось статистически значимо более выраженные нарушения по подшкалам «сон-бодрствование» и «двигательное возбуждение» [12].

В другом исследовании методом логистической регрессии оценивался потенциал применения тромбоцитарно/лимфоцитарного соотношения (platelet-lymphocyte ratio, PLR) и индекса CALC¹, включающего в себя данные о имеющейся коморбидной соматической патологии (неврологической, сердечно-сосудистой, эндокринологической), возраст пациентов, уровень лимфоцитов и СРБ для оценки риска возникновения психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19. В результате вычислений было установлено, что значения индекса CALC > 7 могут являться прогностическим признаком развития психопатологической симптоматики у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией [150].

Исследование Wilke V. et al (2022), выполненное на датасете, включавшем в себя данные историй болезни 347 пациентов, госпитализированных с COVID-19, и посвященное изучению факторов риска развития делирия при помощи методики «случайного леса» определило следующие наиболее значимые предикторы: уровень азота мочевины, возраст, тяжесть коронавирусной инфекции по шкале Всемирной организации здравоохранения, уровень лейкоцитов, ферритина, креатинина, оксигенации венозной крови и наличие нейродегенеративного заболевания в анамнезе. Авторами подчеркивается, что своевременное выявление делирия у пациентов с COVID-19 при применении персонифицированного подхода к диагностике и лечению, позволит в значительной мере снизить потенциальные неблагоприятные последствия развития этого состояния [175].

В рамках изучения психических расстройств, обусловленных COVID-19, применение различных инструментов, основанных на алгоритмах машинного обучения, позволяет получить дополнительные данные о предполагаемых факторах риска и патогенетических механизмах формирования клинических проявлений, определить вероятность развития осложнений и скорректировать терапевтическую

¹ CALC (Comorbidity, Age, Lymphocyte, C-reactive protein) Index – адаптация индекса CALL, использовавшегося для оценки прогноза клинического ухудшения у пациентов с COVID-19 на основе данных о сопутствующих заболеваниях, возрасте, числе лимфоцитов и уровне лактат-дегидрогеназы (ЛДГ). В адаптированной версии вместо последнего параметра учитывается уровень С-реактивного белка.

тактику, поскольку становится возможной обработка больших объемов разнородных данных, получая результаты с высокой достоверностью.

Несмотря на отмену статуса пандемии, и общее снижение распространенности коронавирусной инфекции, проблемы изучения факторов риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19, быстрой оценки их состояния и определения прогноза не теряют своей актуальности.

Использование алгоритмов машинного обучения позволяет в сжатые сроки обрабатывать значительные объемы информации и получать результаты с высокой точностью. В настоящее время они находят широкое применение в качестве основного компонента систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) [53, 155]. Однако эффективное применение этих методик требует не только большого объема качественных исходных данных и высокой квалификации профильных специалистов, но и соблюдения ряда других принципов, таких как прозрачность результатов и доступность их интерпретации [40], что подчеркивает необходимость дальнейшей разработки темы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено на кафедре психиатрии ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ректор – Есин Е. В., зав. кафедрой психиатрии – Самушия М. А.) в период с февраля 2022 года по май 2024 года, ретроспективная оценка архивных историй болезни включала в себя данные за период апрель 2020 по август 2022 года. Клиническая часть исследования выполнена на базе центра инфекционных болезней ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (главный врач – Витько Н. К.). Оценка уровня нейроспецифических биомаркеров проводилась на базе лаборатории нейроиммунологии (руководитель – Ключник Т. П.) ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья» (и.о. директора – Чайка Ю. А.).

Протоколы исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА» (протокол от 22 января 2022 г. №1/2022, протокол от 28 августа 2023 г. № 4/2023).

На подготовительном этапе был разработан дизайн научной работы, утверждена ее тема и форма добровольного информированного согласия на участие в исследовании (рисунок 1).

В исследование на всех этапах включено 4006 пациентов с установленным диагнозом U07.1 (МКБ-10) «Коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован», госпитализированных в центр инфекционных болезней (начальник центра – Красильникова Е. В.) ЦКБ с поликлиникой УДП РФ в период с апреля 2020 года по август 2022 года.

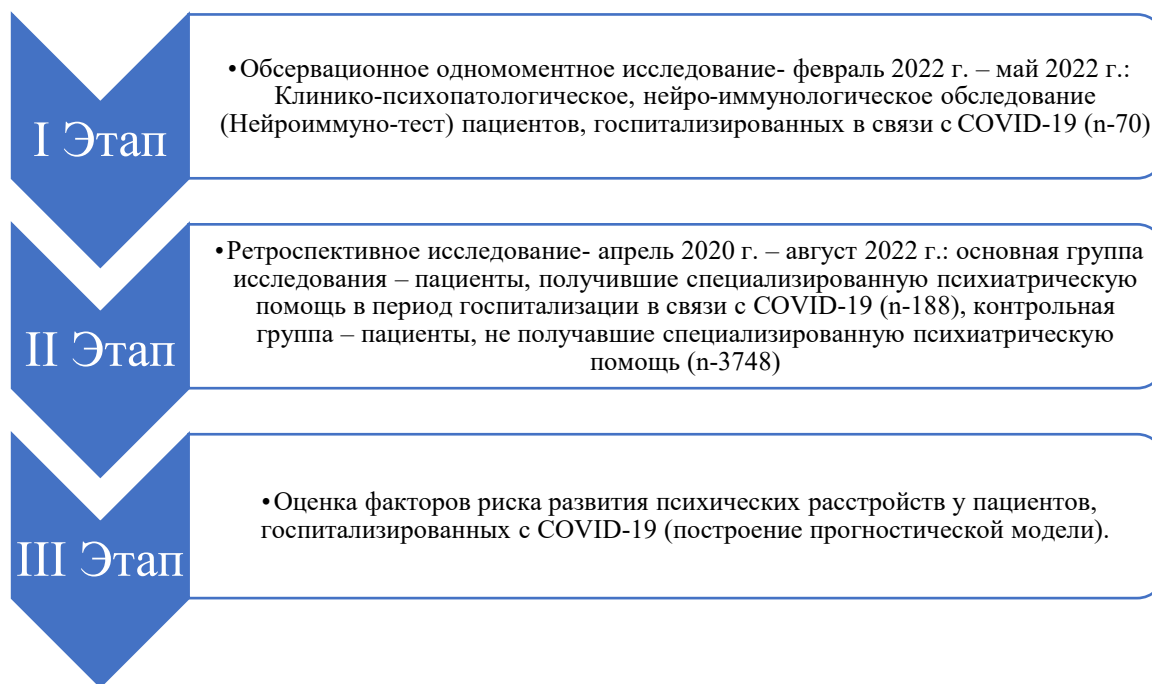


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.1 Первый этап исследования: обсервационное одномоментное исследование

В период с февраля 2022 по май 2022 года на базе центра инфекционных болезней ФГБУ «ЦКБ с Поликлиникой» УДП РФ было проведено обсервационное исследование 70 пациентов с диагнозом COVID-19 острый период инфекционного заболевания, последовательно поступавших в инфекционное боксированное отделение №3 (заведующий отделением, врач-инфекционист Волкова В.М.) с целью выявления психических расстройств методом активного тотального скрининга с участием междисциплинарного консилиума (врач-психиатр, врач-инфекционист, терапевт).

Критерии включения:

- 1) Возраст старше 18 лет;
- 2) Госпитализация с основным диагнозом U07.1 (МКБ-10);
- 3) Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) Острый период нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда;
- 2) Иммунодефицитные состояния;
- 3) Хронические гепатиты;

Критерии исключения: развитие состояний или осложнений, не позволяющих выполнить обследование в полном объеме.

Средний возраст пациентов в группе – $73,4 \pm 11,8$ лет. Женщины составили 51% обследованных ($n=36$), мужчины 49% ($n=34$) соответственно.

Оценка психического состояния проводилась клинико-психопатологическим методом, в том числе и в рамках клинических разборов с участием сотрудников кафедры психиатрии ФГБУ ДПО «ЦГМА» под руководством зав. кафедрой д.м.н., доцента Самушия М. А. Проводился сбор анамнестических сведений, в том числе и объективных (по данным медицинской документации, со слов родственников), для адекватной квалификации выявленных психических расстройств. Анализ соматического состояния включал в себя квалифицированную оценку данных объективного, инструментального и лабораторного обследования врачами-инфекционистами, терапевтами, врачами общей практики, при необходимости врачами других специальностей, а также научного консультанта по инфекционным болезням ФГБУ «ЦКБ с Поликлиникой», д.м.н., профессора кафедры семейной медицины и терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Девяткина А. В. с вынесением окончательного экспертного заключения сотрудниками инфекционного отделения.

Для комплексной оценки уровня активации иммунного ответа проводилось определение уровня как неспецифических острофазных показателей (СРБ, Ферритин, Фибриноген, СОЭ, IL-6), доступных при рутинном лабораторном исследовании, так и активности нейроспецифических маркеров, входящих в диагностическую панель «Нейроиммуно-тест»: лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), альфа-1-протеазного ингибитора (альфа-1-ПИ), уровни аутоантител к S100B белку и основному белку миелина (ОБМ).

Нейроиммунологические пробы проводились до начала этиотропной и патогенетической терапии основного заболевания. После забора венозной крови в

пробирку со средой КЗ-ЭДТА и последующего центрифугирования, выполнялась оценка протеолитической активности ЛЭ и альфа-1-ПИ, а также определение уровня аутоантител к S100В белку и ОБМ методом иммуноферментного анализа (ИФА). Данная часть работы выполнена на базе лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья».

По результатам I этапа исследования сформулирована гипотеза, предполагающая, что определяющую (ведущую) роль в возникновении и клинической структуре, а именно тяжести психической патологии, регистрируемой на этапе острого течения инфекционного заболевания, играют уровень активации иммунного ответа, тяжесть непосредственно инфекционного процесса и отягощенность хронической патологией внутренних органов.

2.2 Второй этап исследования: ретроспективное исследование

Для проверки, сформулированной на I этапе исследования рабочей гипотезы, были проанализированы архивные истории болезни пациентов, госпитализированных в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ в период с апреля 2020 по август 2022 года. Общее число пациентов в выборке составило 3936 человек, средний возраст 62,0 [50,0; 72,0] года. Критерии включения в основную группу исследования:

- 1) Диагноз U07.1 (МКБ-10): «Коронавирусная инфекция. Вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков и симптомов);
- 2) Возраст старше 18 лет.

Критерии невключения:

- 1) Острый период нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда;
- 2) Иммунодефицитные состояния;
- 3) Хронические гепатиты.

Основную группу исследования составило 188 пациентов со средним возрастом 75,5 [60,75; 84,0] лет с задокументированной психической патологией на этапе госпитализации. Выявление психических расстройств в эпидемиологической выборке происходило методом выборочного скрининга при наличии консультаций психиатра, выполненных по рекомендации лечащего врача в связи с появлением объективных признаков психического неблагополучия. По результатам осмотра, выполненного психиатром-консультантом, были установлены следующие сопутствующие диагнозы по МКБ-10: депрессивный эпизод (F32), расстройство приспособительных реакций (F43.2), делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами (F05), легкое когнитивное расстройство, обусловленное повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (F06.7). Контрольная группа была сформирована из числа пациентов, не получивших специализированную психиатрическую помощь в период госпитализации (n=3748).

В ходе анализа историй болезни учитывались:

- данные объективного осмотра: ИМТ, показатели артериального давления, сатурации крови;
- результаты инструментальной диагностики при поступлении в стационар: электрокардиографии, компьютерной томографии органов грудной клетки;
- лабораторной диагностики в двух контрольных точках – при госпитализации и в динамике, на 6-8 день заболевания (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма).

Отдельно оценивалось течение основного заболевания и коморбидная соматическая патология в группе исследования.

По данным историй болезни были получены сведения о тяжести сопутствующих хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, гипотиреоз, сахарный диабет, наличие хронических цереброваскулярных нарушений, язвенная болезнь желудка, а также применяемых методов терапии (противовирусные и

иммунобиологические препараты для лечения COVID-19, глюкокортикостероиды, антикоагулянты, оксигенотерапия, инвазивная и неинвазивная вентиляция легких).

В связи с гетерогенностью основной и контрольной группы по возрастному признаку была проведена псевдорандомизация, в результате чего были получены две группы пациентов ($n=188$ в каждой), статистически значимо ($p < 0.001$) не различающихся по возрасту (средний возраст – 71,4 года), но имеющих отличия по признаку оказания специализированной психиатрической помощи или не получавших таковую.

В качестве объективизирующей методики оценки выраженности соматической отягощенности в основной группе исследования использовался индекс коморбидности Чарльсона (Charlson Comorbidity Index, CCI)², определяющий десятилетнюю выживаемость госпитализированного пациента с учетом коморбидной хронической патологии.

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.9.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels и Scipy. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики: медиана и квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни, для трех и более – критерий Краскела-Уоллиса. Для проверки различий между двумя парными выборками применялся W-критерий Уилкинсона, для трех и более – критерий Фридмана. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при

² Индекс коморбидности Чарльсона (Charlson Comorbidity index, CCI) – балльная система оценки десятилетней выживаемости пациентов у полиморбидных пациентов, учитывающая возраст, сердечно-сосудистые, пульмонологические, эндокринологические и другие заболевания (Charlson, 1987).

помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

2.3 Третий этап исследования – идентификация факторов риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19 при помощи алгоритмов машинного обучения

Для идентификации факторов риска развития психической патологии при помощи алгоритмов машинного обучения в качестве источника данных использовались результаты, полученные в ходе ретроспективного исследования. Были использованы основные модели машинного обучения, которые применяются при оценке факторов риска тяжелого и осложненного течения заболевания у пациентов с COVID-19: дерево решений, метод опорных векторов, логистическая регрессия и градиентный бустинг. Подробные характеристики и параметры полученных моделей представлены в *приложении А*.

Для создания калькулятора риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19, использовался метод множественной логистической регрессии (МЛР), поскольку он позволяет представить выполненные вычисления в виде математической формулы, делая доступным интерпретацию полученных результатов (см. главу 5).

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ COVID-19

На обсервационном этапе исследования выполнялись задачи определения выявляемости психических расстройств среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, при помощи активного тотального скрининга, изучения клинко-психопатологической структуры регистрируемой психической патологии, оценки влияния инфекционного процесса и сопутствующих заболеваний на клиническую картину. Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 может быть рассмотрена как универсальная модель системного нейровоспаления, которое, предположительно, является одним из патогенетических механизмов возникновения психических расстройств. В связи с этим была предпринята попытка анализа потенциальной взаимосвязи активности ряда нейроспецифических и неспецифических биомаркеров воспаления и выявленными клиническими характеристиками регистрируемой психической патологии.

Непосредственно в условиях инфекционного отделения многопрофильного стационара было обследовано клинко-психопатологическим и лабораторным методом 70 пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией в период 5-й волны пандемии в РФ по классификации ВОЗ (февраль 2022 – май 2022 года).

По результатам оценки психического состояния было сформировано три клинических группы, различающихся по тяжести психопатологической симптоматики:

– Группа 1 (n=23) характеризовалась отсутствием выраженных психопатологических нарушений. Психическое состояние больных квалифицировалось в рамках акцентуации характера, которые не достигали уровня клинически значимой патологии и не приводили к социальной и профессиональной дезадаптации.

– Группа 2 (n=37) характеризовалась наличием психической патологии непсихотического уровня. Она была представлена преимущественно нозогенными реакциями, депрессиями соматогенного характера, в том числе и возникшими на неблагоприятной органической почве – в сочетании с энцефалопатиями различного генеза без выраженного когнитивного снижения.

– Группа 3 (n=10) – расстройства субпсихотического и психотического уровня. Психическое состояние пациентов данной группы характеризовалось наличием соответствующих симптомов в рамках соматогенной патологии. В эту же группу были включены пациенты с органическим поражением головного мозга, с выраженным когнитивным снижением, эпизодами спутанности и психомоторного возбуждения.

Социодемографические характеристики исследуемой группы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Социодемографические характеристики групп обсервационного исследования

	Все	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р	Стат. показатели
Пол	(n=70)	(n=23)	(n=37)	(n=10)	0,265	р 1-2=0,471
мужской	34 (49,0%)	9 (39,0%)	18 (49,0%)	7 (70,0%)		р 1-3=0,103
женский	36 (51,0%)	14 (61,0%)	19 (51,0%)	3 (30,0%)		р 2-3=0,230
Соц. статус					0,036*	р 1-2=0,059
работает	13 (19,0%)	8 (35,0%)	5 (14,0%)	0 (0%)		р 1-3=0,028*
не работает	5 (7,0%)	3 (13,0%)	2 (5,0%)	0 (0%)		р 2-3=0,329
пенсионер	52 (74,0%)	12 (52,0%)	30 (81,0%)	10 (100,0%)		

Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил $73,4 \pm 11,8$ лет. Следует отметить статистически достоверно более низкий возраст в группе пациентов без выраженной психопатологической симптоматики: $63,3 \pm 10,3$ лет,

против $75,8 \pm 11,1$ лет в группе непсихотических расстройств и $80,7 \pm 11,1$ лет в группе психотических расстройств ($p < 0.001$) (рисунок 2).

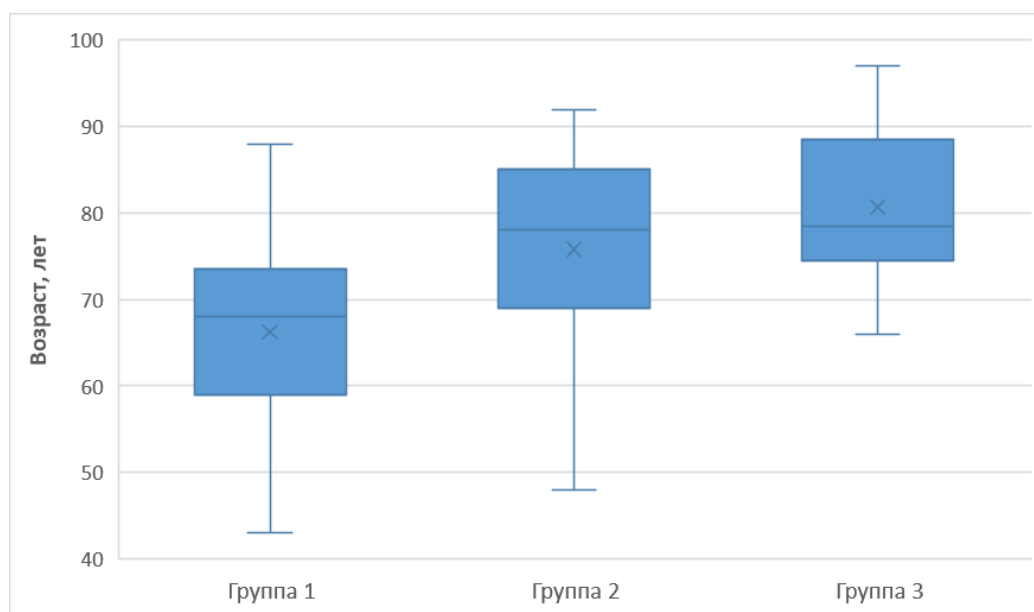


Рисунок 2 – Возраст пациентов в группе обсервационного исследования

Средняя длительность госпитализации в группе исследования составила $8,6 \pm 5,6$ дней. Статистически достоверных различий в количестве койко-дней между Группой №1 и Группой №2 выявлено не было, однако отмечалось значительное увеличение длительности госпитализации в группе пациентов с тяжелыми психическими расстройствами: $15,8 \pm 5,0$ дней против $7,9 \pm 5,0$ дней во второй группе и $6,5 \pm 1,6$ дней в первой ($p < 0.001$) (рисунок 3).

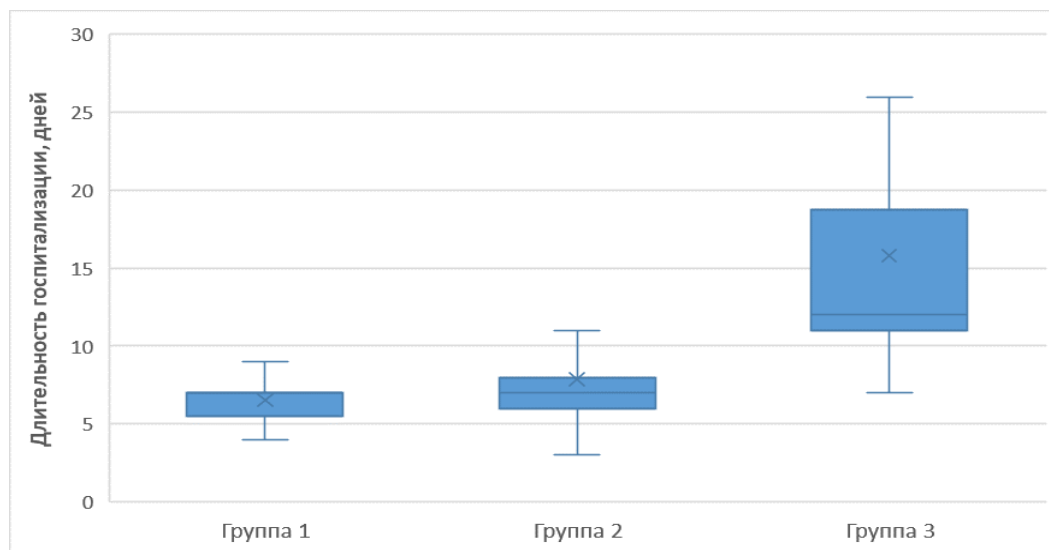


Рисунок 3 – Длительность госпитализации в группе наблюдательного исследования

Среднее число соматических жалоб, предъявляемых при первичном осмотре пациентами из группы исследования, составило $3,3 \pm 1,3$. В их число входят жалобы на заложенность носа, головную боль, гипертермию, гипо- и аносмию, дизгвезию, миалгии. Следует отметить, что пациенты группы №2 и группы №3 высказывали статистически значимо большее число жалоб при осмотре: средние значения в группе субпсихотических и психотических расстройств составили $4,4 \pm 1,2$, в группе непсихотических – $3,6 \pm 1,2$. В группе пациентов без выраженной психопатологической симптоматики среднее число жалоб составляло $2,4 \pm 1,0$ ($p < 0.001$) (рисунок 4).

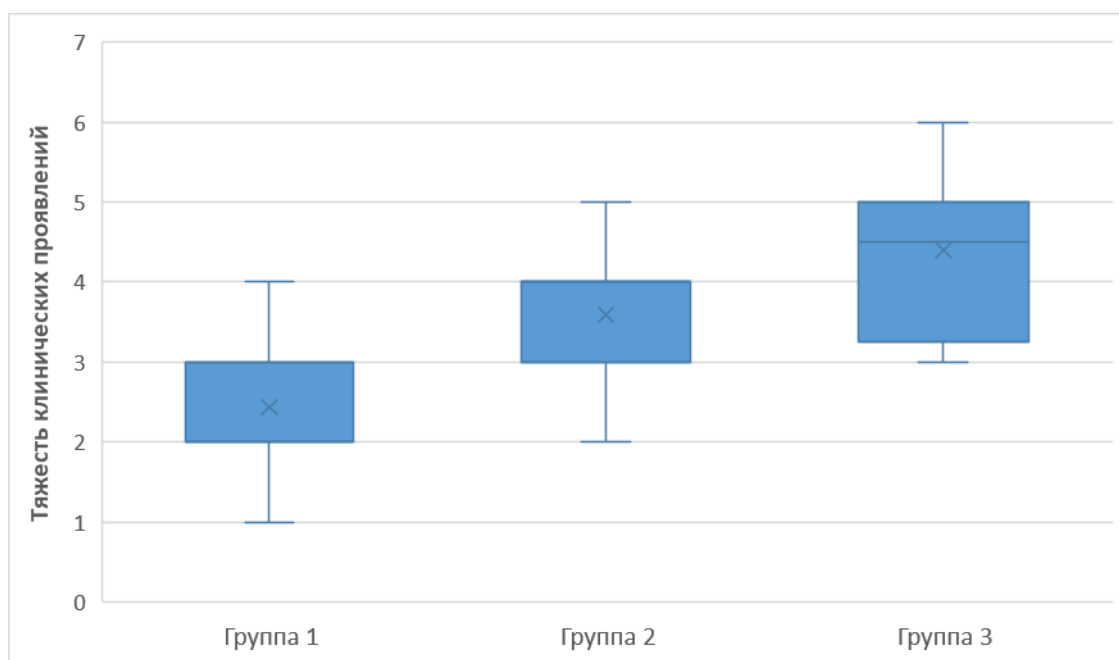


Рисунок 4 – Число жалоб по данным первичного осмотра пациентов
обсервационной группы исследования

Согласно результатам обследования, в группе пациентов с наиболее тяжелым психическим состоянием (Группа 3) определялось наименьшее среднее значение SpO₂, % – 90.0 [89.0; 92.0] против 95.0 [94.5; 97.0] в группе пациентов без выраженной психопатологической симптоматики (Группа 1) и 93.0 [91.0; 95.0] в группе пациентов с выявленными непсихотическими симптомами (Группа 2) (рисунок 5), а также более выраженные изменения при компьютерной томографии органов грудной клетки.

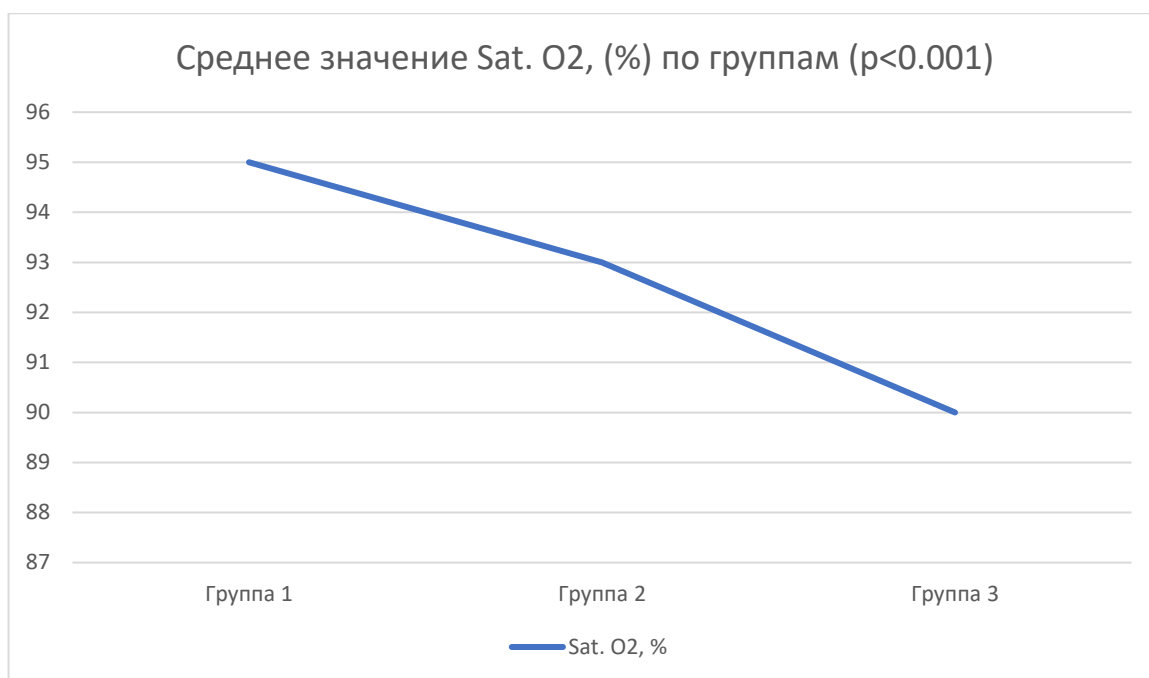


Рисунок 5 – Данные пульсоксиметрии в группах пациентов при госпитализации

Так, КТ-картина пневмонии 3 и 4 степени (КТ-3, КТ-4) определялась в 40% (n=4) случаев для Группы 3, что значительно чаще, чем в других группах: 8% (n=2) в Группе 1 и 11% (n=4) в Группе 2 (таблица 2).

Таблица 2 – Стадия пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной клетки при госпитализации

Группы исследования	КТ 0-1	КТ-2	КТ 3-4	p
Группа 1 (n=23)	20 (87%)	1 (4%)	2 (8%)	<0,001
Группа 2 (n=37)	17 (46%)	16 (43%)	4 (11%)	0,003
Группа 3 (n=10)	1 (10%)	5 (50%)	4 (40%)	0,042

В соответствии с подсчетом индекса коморбидности Чарльсона (CCI) его среднее значение в группе исследования составило $5,3 \pm 2,1$, что свидетельствует о выраженном отягощении обследованного контингента хроническими соматическими заболеваниями. Пациенты, не имевшие клинически значимой психопатологической симптоматики на момент осмотра, имели более низкие значения CCI: $3,4 \pm 1,5$ против $5,9 \pm 1,7$ во второй группе и $7,5 \pm 1,7$ в третьей (p

<0.001). Кроме того, пациенты из группы тяжелых психических расстройств имели большее число баллов ($p < 0.018$) (рисунок 6).

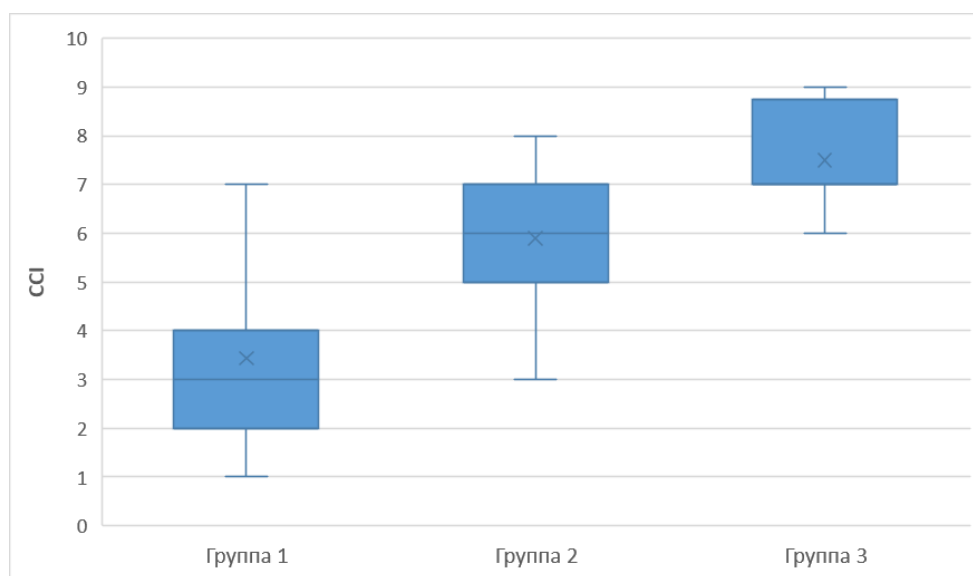


Рисунок 6 – Результаты подсчета индекса коморбидности Чарльсона (CCI) в группе наблюдательного исследования

С другой стороны, статистически значимых различий в десятилетней выживаемости между пациентами второй и третьей группы получено не было ($p=0.175$) (рисунок 7).

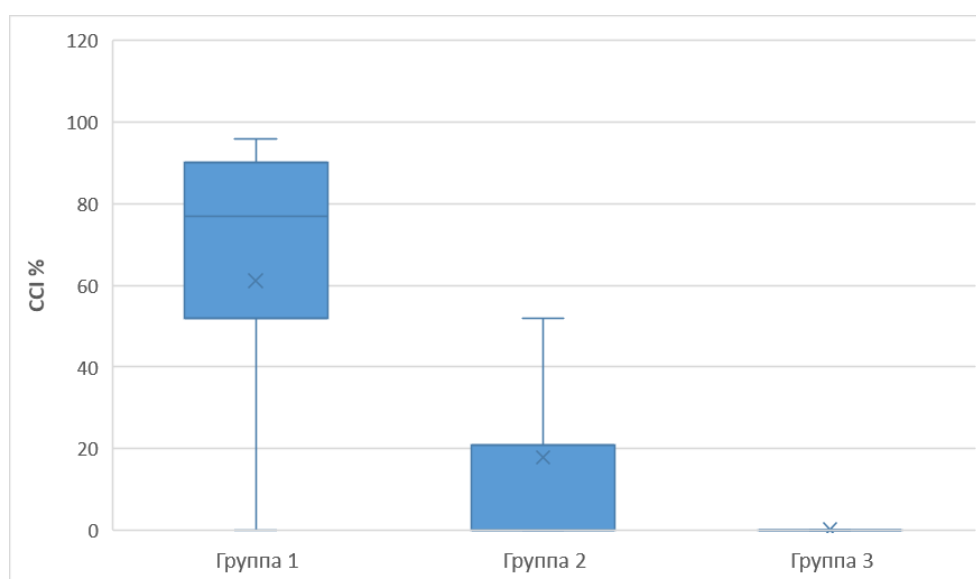


Рисунок 7 – Десятилетняя выживаемость (CCI, %) в группе наблюдательного исследования

Согласно результатам недавних исследований, значения Индекса Коморбидности Чарльсона > 3 баллов коррелировали с возрастом пациентов и тяжестью пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, а также являлись фактором риска неблагоприятного исхода госпитализации [114].

3.1 Спектр психической патологии, выявленной в группе обсервационного исследования

При непосредственном клинико-психопатологическом обследовании пациентов в красной зоне многопрофильного стационара распространенность психических расстройств составила 67% (рисунок 8).



Рисунок 8 – Долевое распределение выявленной психической патологии в исследуемой выборке

Группа 1 (n=23, 33%) была представлена пациентами без регистрируемой психической патологии, однако при тщательном клинико-психопатологическом исследовании были выявлены характерологические особенности, соответствующие личностным акцентуациям по классификации DSM-V (рисунок 9).

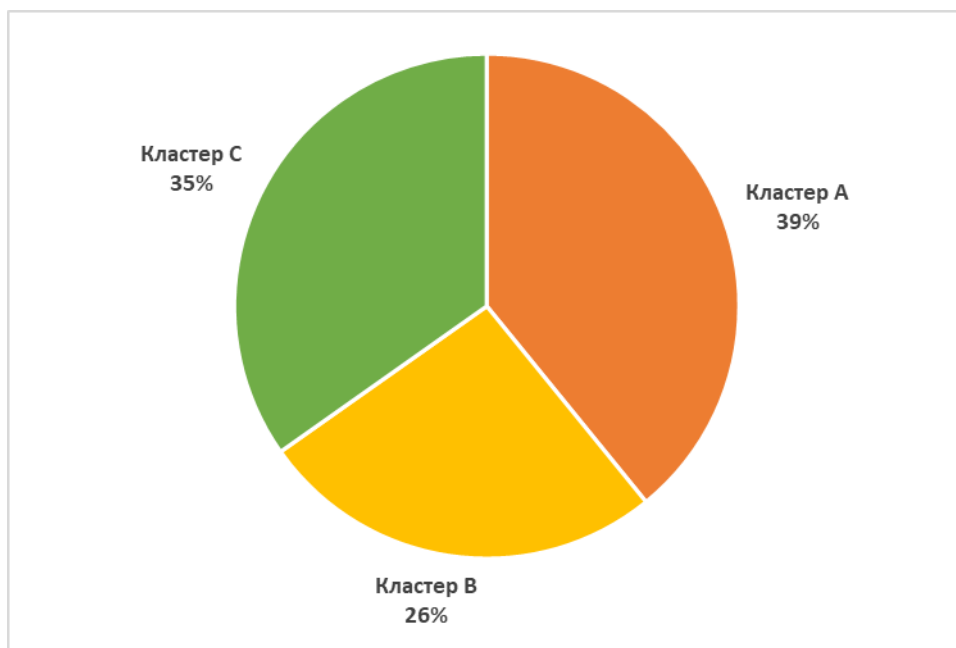


Рисунок 9 – Личностный профиль пациентов из Группы 1

Характерологические особенности, соответствующие критериям кластера А определялись у 39% (n=9) пациентов Группы 1.

Критериям кластера В соответствовало 26% (n=6) обследованных лиц.

Личностные признаки, соответствующие кластеру С по DSM-5, определялись у 35% (n=8) пациентов.

Клинические проявления психической патологии, выявленной среди пациентов Группы №2 (непсихотические расстройства) в 38% случаев (n=14) характеризовались тревожно-депрессивными нозогенными реакциями, в 22% случаев (n=8) – тревожно-ипохондрическими нозогениями, в 19% случаев (n=7) – тревожно-диссоциативными реакциям. В 22% случаев (n=8) клиническая картина соответствовала соматогенной депрессии (рисунок 10).

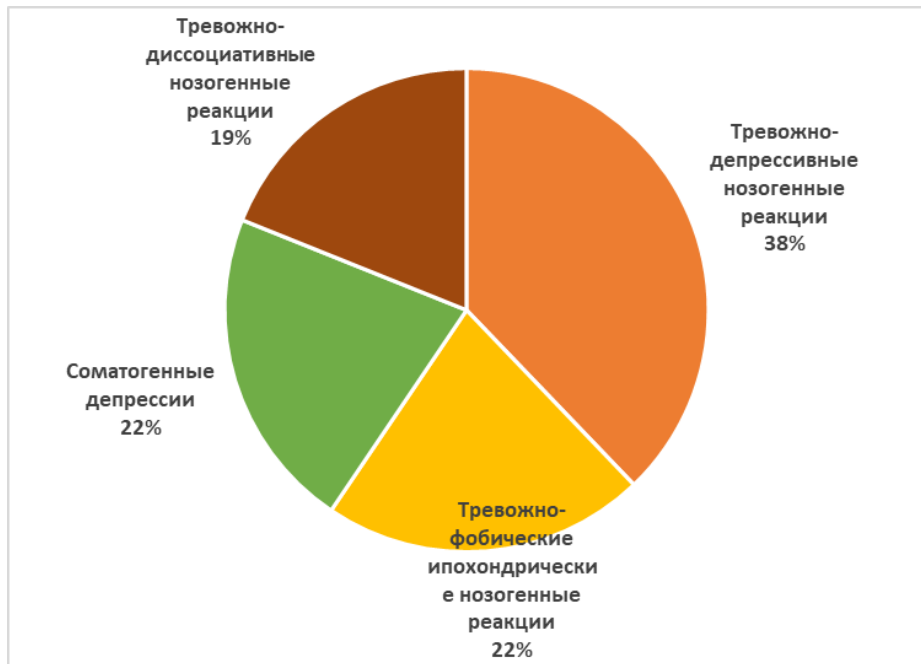


Рисунок 10 – Клиническая характеристика регистрируемых у пациентов Группы 2 психических расстройств

Психопатологическая симптоматика, выявленная в Группе 3, характеризовалась наиболее тяжелыми расстройствами субпсихотического и психотического уровня (рисунок 11).

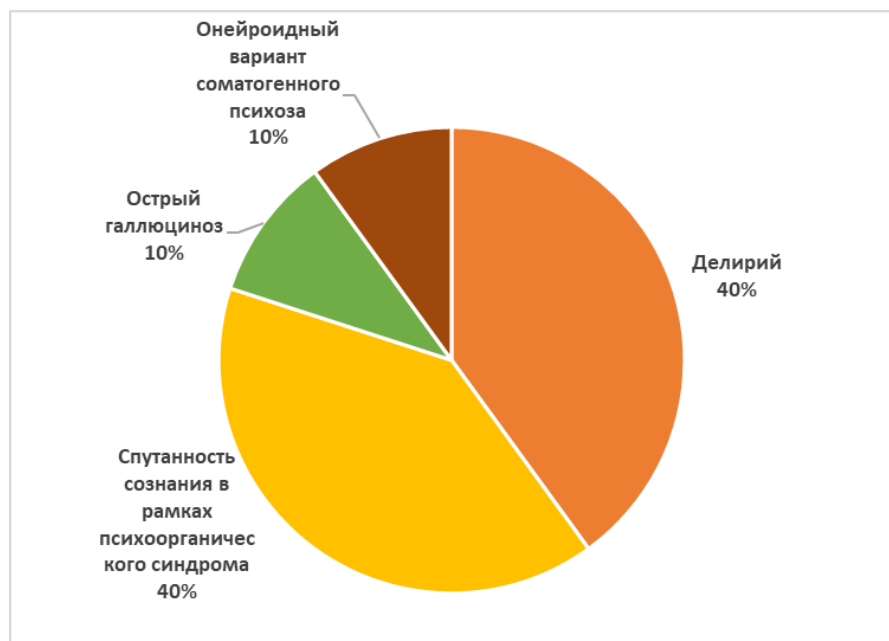


Рисунок 11 – Клиническая характеристика регистрируемых у пациентов Группы 3 психических расстройств

В 40% случаев (n=4) наблюдалась развернутая картина делирия. У равного числа пациентов (40%, n=4) клинические проявления не достигали уровня делирия и были определены как состояния спутанности сознания, возникшего на фоне психоорганического синдрома. На долю острого галлюциноза и онейроидной симптоматики приходилось по 10% (n=1) наблюдений.

3.2 Типология психопатологической симптоматики, ассоциированной с острым COVID-19. Нозогенные реакции

Спектр психических расстройств, ассоциированных с острым периодом COVID-19, имеет бинарную структуру и представлен преимущественно психогенными (нозогенными) и соматогенными расстройствами. Эти две группы расстройств значительно различаются как по факторам провокации, так и по клиническим проявлениям.

Нозогенные расстройства (нозогении) представляют собой группу психических расстройств, развитие которых обусловлено влиянием психотравмирующих событий, связанных соматическим заболеванием, а также рядом психологических, социальных и патохарактерологических факторов. В актуальной классификации МКБ-10 клинические проявления различных видов нозогенных реакций соответствуют разделу F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» [23].

Нозогенные реакции в рамках COVID-19 имели наибольшую распространенность на начальных этапах пандемии. По данным исследований, проведенных весной 2020 года, до 70% опрошенных лиц испытывали различные симптомы психоэмоционального дистресса [117]. Факторами риска нозогенных расстройств являлись внезапные меры самоизоляции, отсутствие разработанных средств профилактики, лечения и реабилитации пациентов с COVID-19, распространяемые в населении представления о заболевании, случаи тяжелой инфекции среди родственников и близких.

Нозогенные расстройства у пациентов с выявленным COVID-19, также имеют широкий спектр факторов риска. В первую очередь к ним можно отнести наличие витальной угрозы соматической патологии, чувство утраты контроля над происходящими событиями, в том числе и субъективную тяжесть проявлений основного заболевания. Немаловажную роль играет также и противоэпидемический режим стационара, обусловленный высокой контагиозностью SARS-Cov-2: разделение на «зеленую» и «красную» зоны, строгая социальная изоляция больных (отсутствие свиданий с родственниками, прогулок). Последнее усиливается и ограничениями во взаимодействии с медицинским персоналом – пациент оказывается отгорожен от полноценного эмоционального и физического контакта с врачом в связи с использованием средств индивидуальной защиты. Наконец, немаловажную роль в развитии нозогенных расстройств у пациентов с COVID-19 играет определенная стигматизация и дискриминация заболевших.

Выявленные в ходе обсервационного исследования нозогенные реакции (n=29) можно разделить на несколько категорий по преобладающей симптоматике в клинической картине:

- 1) Тревожно-депрессивные нозогенные реакции (n=14)
- 2) Тревожно-диссоциативные нозогенные реакции (n=7)
- 3) Тревожно-ипохондрические реакции (n=8)

Общие для всех типов реакций клинические проявления определяются развитием тревожной реакцией на стресс, которая амплифицируется рядом специфических психологических факторов, характерных для нозогений. Развитие симптоматики происходит быстро, в течение нескольких часов или суток с момента постановки диагноза. Переживания по своему содержанию тесно связаны с соматическим заболеванием (страх смерти, возможных осложнений, социальных последствий).

Важным аспектом, определяющим особенности клинической картины нозогенных реакций, являются конституциональные (патохарактерологические) особенности. Склонность к формированию сверхценных образований,

обнаруживаемая у пациентов с паранойяльными и шизоидными чертами характера (кластер А по DSM-V) определяет развитие иррациональных представлений о заболевании: от неадекватной, гипертрофированной заботы о своем здоровье и подозрений в ненадлежащем уходе и лечении, до полного отрицания соматического заболевания, убежденности в ошибочной постановке диагноза, и отсутствии какой-либо угрозы.

Так, в группе пациентов с выявленными тревожно-ипохондрическими реакциями, в 62,5 % случаев (n=5) определялось наличие акцентуаций характера, соответствующих кластеру А по DSM-V. В случае преобладания истерических черт в клинической картине нозогений наблюдается накопление диссоциативных и конверсионных феноменов: 71,4% пациентов из группы тревожно-диссоциативных нозогенных реакций преимущественно имел черты характера, соответствующие драматическому кругу (кластер В по DSM-V). В группе пациентов с тревожно-депрессивными нозогенными реакциями не было получено значимых различий по принадлежности к кластерам DSM-V.

Влияние соматогенных факторов на клиническую картину при нозогенных реакциях носит ограниченный характер, а обратное развитие психопатологической симптоматики по мере улучшения соматического состояния, выписки из стационара и полной реабилитации после перенесенного инфекционного заболевания определяется в первую очередь разрешением психотравмирующей ситуации. Несмотря на это, в некоторых случаях длительность психического неблагополучия может достигать 6 месяцев.

При тревожно-депрессивных нозогенных реакциях (n=14) на первый план в клинической картине выступает сниженный фон настроения с подавленностью, безнадежностью, идеями бесперспективности будущего, нарушениями сна.

В психопатологическом пространстве депрессий, тревожная составляющая представлена как проявлениями психической (когнитивной) тревоги (преувеличенное, постоянное беспокойство о своем самочувствии с повышенным самонаблюдением, настороженностью по отношению к любому незначительному изменению показателей здоровья, с постоянными неотступными интрузивными

мыслями и представлениями, связанными с COVID-19), моторными актами в виде компульсивных перепроверок, дезинфекционные ритуалы, страх смерти), так и ее соматическим выражением (лабильность артериального давления и ЧСС, головокружения, органо-невротические проявления в виде признаков «поведенческой одышки», и др.). В части случаях (n=4), уже в инициальном периоде развития может происходить витализация депрессивного аффекта, проявляющаяся изменениями циркадианного ритма, тоской в виде гнетущего ощущения в грудной клетке, нарастанием моторной и идеаторной заторможенности, что свидетельствует о развитии эндореактивной нозогенной депрессивной реакции, когда психогенная ситуация выступает в роли провоцирующего фактора развития депрессии на эндогенной «почве».

Сходство рассматриваемых состояний с меланхолической циркулярной депрессией отражается в подчиненности амплитуды колебаний выраженности проявлений аффективного состояния циркадианному ритму (как правило, типичному), наличии нарушений цикла сна и бодрствования и явлений снижения витальных влечений, а именно депрессивной анорексии с резким снижением аппетита и падением массы тела на 2-3 кг за время госпитализации. В таком виде психопатологическая симптоматика имеет тенденцию к затяжному течению.

При анализе РЛ в данной группе получены данные о преобладании аномального склада личности, который можно соотнести с понятием «тревожно-мнительного характера» [27]. Объединяющей чертой для всех пациентов этой группы, вне зависимости от выявленных акцентуаций характера, (сенситивные шизоиды (n=6), гипертимный характер (n=4), истеро-ипохондрический патохарактерологический склад личности (n=4) характерна склонность к тревожным сомнениям, робость, стыдливость, повышенное чувство эмпатии (способность к сочувствию, готовность помочь, поддержать попавшего в беду).

В рамках тревожно-диссоциативных нозогенных реакций (n=7) в клинической картине доминируют разнообразные проявления, формируемые по диссоциативному механизму. Пациенты упорно отрицают свое тяжелое состояние, с запозданием обращаются за помощью, игнорируют поставленный диагноз,

демонстрируя нарочито пренебрежительное отношение к проводимому лечению и прогнозу, не соблюдают назначения врача, и противоэпидемические карантинные меры. Несмотря на это, в данной группе пациентов могут быть распространены маскированные проявления тревоги, определяемые, согласно МКБ-10 как F45 «Соматоформные расстройства», а именно – органоневротические расстройства и вегетативные симптомы: лабильность артериального давления, ЧСС, приступы головокружения, «дурноты», органоневротические жалобы по типу гипервентиляционного синдрома, кардионевроза, различных абдоминалий в отсутствие верифицированных соматических расстройств. Распространены и конверсионные расстройства (n=5), начиная от различных алгических проявлений, афонии и globus hystericus и заканчивая астазией-абазией и гипестезией по типу «перчаток» и «носков». В этой группе часты нарушения комплаенса, снижено осознанное сотрудничество с медицинским персоналом, пациенты нарушают или неточно выполняют врачебные рекомендации, пренебрежительно относятся к режиму самоизоляции, и т.п.

Согласно результатам настоящего исследования среди пациентов с тревожно-диссоциативными расстройствами представлены лица с патохарактерологическими чертами, соответствующими характеристикам РЛ в рамках DSM-5, а именно кластеров А и В. Группу пациентов с драматическим кластером расстройства личности (n=4) объединяет ряд особенностей, ответственных за подверженность к выявлению диссоциативных расстройств в ситуации стресса, связанного с ухудшением состояния здоровья. В структуре таких расстройств обращает на себя внимание ригидность психических процессов, затруднения в способности к обобщению и абстракции, символизации в сочетании с импульсивностью, реактивной лабильностью, сниженным уровнем психо-эмоциональной устойчивости, выраженной лабильностью проявляемых эмоциональных реакций, использованию стратегии дистанцирования. Для пациентов, соответствующих характеристикам РЛ кластера А (n=3) на клиническом уровне диссоциативные реакции представлены двумя синдромальными феноменами: aberrантной ипохондрией и сверхценной ипохондрией (n=2). При

диагностировании COVID-19 и госпитализации в инфекционное отделение клинические проявления заболевания и результаты обследований подвергаются частичному отрицанию данной группой больных. При этом проявления аберрантной ипохондрии дополняются кататимно заряженными идеями абсолютного здоровья, что позже при прогрессировании клинических проявлений коронавирусной инфекции и ухудшении самочувствия интерпретируется как «вторичное заражение в стенах инфекционного стационара от других больных». Могут отмечаться дисфорические реакции на медицинский персонал при попытке уговорить пациента на проведение диагностических или лечебных процедур.

При тревожно-ипохондрических нозогенных реакциях ($n=8$) основу клинической картины составляют стойкая и утрированная тревога о состоянии своего здоровья с выраженной ипохондрической настороженностью и депрессивные симптомы субклинического уровня (гипотимия, дисфория, эмоциональная лабильность). Пациенты тщательно фиксируют малейшие изменения в их самочувствии, проводят постоянное самонаблюдение, чрезмерно озабочены возможными побочными эффектами проводимой терапии, полностью контролируют все медицинские манипуляции, активно участвуют в лечебном процессе. При этом определяется значительная лабильность в поведении: от первоначальной «симбиотической» связи с врачом, до полного разочарования в его компетентности с самостоятельной коррекцией и отменой терапии и поиском новых, зачастую опасных способов лечения. Так, пациенты декларируют, что уже при виде входящего в палату врача, самочувствие значительно улучшается, приписывая врачам «магические» способности к быстрому излечиванию, что быстро сменяется обвинениями в некомпетентности и использовании неэффективных методов лечения новой инфекции. Роль личностного и соматического факторов в формировании тревожно-ипохондрической нозогении неоднозначна. Необходимо отметить накопление расстройств личности тревожного ($n=4$) и аффективного круга ($n=3$) в этой группе исследования, динамика которых в форме тревожно-ипохондрических и аффективных расстройств описывалась в ряде предыдущих работ [56]. Характерной особенностью для всех пациентов этой

группы является реактивная лабильность, которая в ситуации инфекционного заболевания и нахождения в изоляции влечет за собой формирование тревожно-ипохондрических расстройств. Лишь в одном случае, когда тревожно-ипохондрическая симптоматика персистирует в ситуации декомпенсации имеющейся соматической патологии (ХОБЛ, ИБС) на фоне COVID-19, в качестве ведущего, преципитирующего фактора патогенетических механизмов формирующейся нозогении может рассматриваться декомпенсация общего соматического состояния на фоне инфекции.

3.3 Соматогенные расстройства, ассоциированные с острым COVID-19

Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 имеет тропность не только к эпителиоцитам легких, но может вызывать и поражение ЦНС. Существует несколько механизмов, благодаря которым это осуществляется: прямое избирательное воздействие вируса на краниальные нервы и ткань мозга [149, 157] выработка вирусом нейротоксинов; активация вирусом нейромедиаторов воспаления [90], перемещение вируса в эндотелий церебральных сосудов, внедрение в структуры мозга; вторичное повреждение вследствие развития острого, подострого аутоиммунного процесса [180]. Соответственно, развитие соматогенных психических расстройств с патогенетической точки зрения может быть вызвано следующими факторами: прямым повреждением нервной ткани, обусловленным нейротропностью вируса, метаболическими нарушениями и полиорганной недостаточностью, в связи с декомпенсацией соматического состояния, в том числе и коморбидными сердечно-сосудистым и эндокринологическим заболеваниями [82].

Соматогенные расстройства (n=18), выявляемые при коронавирусной инфекции представлены психотической и аффективной патологией.

Возникновению соматогенных расстройств в группе больных с COVID-19 почти во всех случаях (n=15) предшествуют неспецифические изменения в структуре переживаний, часто субъективные жалобы на трудность сосредоточиться

и на ухудшение памяти, на чувство вялости, утомляемости в рамках эмоционально-гиперестетического синдрома.

В клинической картине соматогенных депрессий ($n = 8$) можно выделить следующие особенности. Собственно депрессивный аффект не отличается выраженной гипотимией, в большинстве случаев пациенты не жалуются на «печальное настроение». В статусе пациентов не выявляется признаков витализации – «тоски» в груди, идей самоуничтожения, суицидальных мыслей. Чаще больные представляют себя «обузой» для семьи, «негодными», «неполноценными». В большинстве случаев ($n = 5$) состояние возникает внезапно, когда среди медицинских манипуляций, реабилитационных занятий в палате они начинают чувствовать себя «жалкими», «немощими». Отмечается слабодушие, проявляющееся в раздражительности, пугливости, плаксивости, повышенной обидчивости. Широко распространены астенические расстройства с непереносимостью любых физических или психоэмоциональных нагрузок, быстрой утомляемостью, гиперестезией с явлениями раздражительной слабостью, гиподинамией и головными болями напряжения.

Для пациентов с соматогенными депрессиями характерна повышенная сонливость в дневное время с трудностями засыпания ночью, а также разнообразные когнитивные нарушения, такие как снижение концентрации внимания, памяти на текущие события, ухудшение способности к осмыслению происходящего и запоминанию новой информации. Ключевой особенностью в течении соматогенных депрессий является параллелизм динамики инфекционного процесса и психического расстройства.

Психопатологическая симптоматика подвержена обратному развитию по мере разрешения инфекционного заболевания, и напротив – аффективные расстройства усугубляются при ухудшении общего самочувствия, возникновении осложнений основного заболевания и пр. В патохарактерологической структуре пациентов с соматогенной депрессией на первый план выступает акцентуация по тревожному типу в рамках ананкастного ($n=3$), зависимого ($n=2$), шизоидного ($n=3$)

РЛ, что проявляется ретенцией негативных событий и невротическими реакциями в условиях стресса.

Среди соматогенных расстройств наибольшую распространенность имеют соматогенные психозы ($n = 10$). Полиморфизм клинических проявлений и многочисленность этиологических и патогенетических факторов, ассоциированных с течением основного заболевания, присоединением осложнений и выраженностью процессов системного воспаления затрудняют дифференцировку этих состояний. Однако, следует отметить, что по данным проведенного исследования, в группе пациентов с выявленными психотическими расстройствами еще до применения лабораторных методик определялся ряд признаков, свидетельствующих о более тяжелом течении коронавирусной инфекции в группе пациентов с психотическими расстройствами: возраст $80,7 \pm 11,1$ лет против среднего значения $73,4 \pm 11,8$ лет, длительность госпитализации $15,8 \pm 5$ дней против среднего значения в группе исследования $8,6 \pm 5,6$ дней, число жалоб, предъявляемых при первичном осмотре: $4,4 \pm 1,2$ против среднего значения $3,3 \pm 1,3$ и более выраженной соматической отягощенности по индексу коморбидности Чарльсона (CCI): $7,5 \pm 1,7$ против среднего значения $5,3 \pm 2,1$.

Соматогенные психозы, ассоциированные с коронавирусной инфекцией представлены делирием, состояниями спутанности сознания, возникшими на фоне психоорганического синдрома, а также острым галлюцинозом и онейроидом.

Делирий ($n=4$) – наиболее распространенный тип соматогенного психоза. Клиническая картина делирия включает нарушения сознания с полной или частичной дезориентировкой в окружающем, обманы восприятия (наплывы ярких чувственных парейдолий, зрительных галлюцинаций), острый чувственный (галлюцинаторный) бред, психомоторные расстройства (преимущественно выраженное двигательное возбуждение, реже – стойкая заторможенность – так называемый гипоактивный делирий). В ряду аффективных нарушений преобладают явления растерянности с чувством тревоги, страха. В отдельных случаях отмечаются эпизоды тревожно-злобного возбуждения с агрессивными действиями в отношении окружающих, включая медицинский персонал. Для

делирия характерен суточный ритм с нарастанием тяжести нарушений сознания и других психопатологических расстройств в вечерние и ночные часы. Если в первой половине дня отмечается состояние сомноленции или оглушения с моторной заторможенностью, частичной дезориентировкой в месте и времени, то к вечеру (особенно в первой половине ночи) наблюдается усугубление явлений помрачения сознания, галлюцинаторных и бредовых расстройств с развитием психомоторного возбуждения.

Динамика делирия обнаруживает отчетливый параллелизм с общим соматическим состоянием пациента. Нормализация функций основных систем, как правило, сопровождается обратным развитием психоза. Неблагоприятная динамика реализуется нарастанием глубины помрачения сознания вплоть до развития сопора и комы. По завершению делирия выявляются признаки ретроградной амнезии (полная утрата воспоминаний, связанных с симптомами делирия). В отдельных случаях возможна антероградная амнезия на события 1-2 дней после разрешения психоза. Память на реальные события восстанавливается в течение 3-4 дней после окончания делирия. На протяжении 5-7 дней после редукции психопатологической симптоматики сохраняется неустойчивость настроения со склонностью к подавленности, а также астения с явлениями гиперестезии (повышенная утомляемость/истощаемость, капризность, обидчивость).

В условиях инфекционного стационара, так же часто, как и делирий, наблюдается развитие состояний спутанности сознания на фоне психоорганического синдрома (n=4).

В данном случае, на фоне нарушения ориентировки, галлюцинаторные и бредовые переживания теряют чувственную окраску, характерную для развернутого делирия и носят рудиментарный характер. На первый план в клинической картине выходят проявления изменения сознания. Пациенты растеряны, беспокойны, продуктивному контакту малодоступны, обнаруживая как проявления психомоторного возбуждения, так и напротив, заторможенности. Суточная динамика клинических проявлений повторяет траекторию развернутого делирия с ухудшением состояния пациентов в вечерние и ночные часы. Следует

отметить, что психопатологическая симптоматика у пациентов со спутанностью сознания также соответствует «ритму» соматического заболевания, однако имеет ряд отличительных черт. На фоне декомпенсации соматического состояния, подъема температуры и усугубления дыхательной недостаточности происходит быстрое нарастание идеаторной и моторной заторможенности, переходящее в сомноленцию (сопор).

Пациенты, находящиеся на этом этапе, не доступны контакту, на обращенную речь не реагируют, в ответ на другие раздражители нередко отмечаются вокальные и мимические реакции: вскрикивание, бормотание, единичные фонемы, нахмуривание, открывание и зажмуривание глаз. Сохраняется способность к локализации болевых раздражителей (координированные защитные движения). В ряде случаев, в состоянии глубокого сопора могут наблюдаться рефлекс орального автоматизма, стереотипные хватательные движения [28].

Острый галлюциноз (n=1) у пациентов с коронавирусной инфекцией встречается реже, чем делирий и описывается преимущественно в связи с тяжелой интоксикацией. Ключевыми отличиями от делирия является сохранность аутопсихической и аллопсихической ориентировки и доминирование в клинической картине определяющих поведение больного истинных вербальных галлюцинаций различной модальности: от полиморфных акаозмов и фонем, до поливокального галлюциноза в виде непрерывных, сменяющих друг друга сцен, объединенных единой тематикой.

Онейроидный вариант соматогенного психоза (n – 1) у пациентов с COVID-19 встречается редко. Он характеризуется двойной аутопсихической и аллопсихической ориентировкой. Пациент воспринимает себя одновременно в роли больного и стороннего наблюдателя, а окружающее одновременно как реальную ситуацию и как мир галлюцинаторных образов. Обманы восприятия при онейроидах яркие, интенсивные, имеют сценopodobный характер и связаны общим сюжетом. При этом отмечается т.н. сенсомоторная диссоциация – нарушения чувственного восприятия не отражаются в внешнем виде и поведении пациента: мимические реакции не соответствуют переживаниям, наблюдается отрешенность,

общая моторная заторможенность, ступорозные кататоноподобные явления (восковая гибкость).

Следует отметить, что в зарубежной геронтопсихиатрии, описанные психотические расстройства обозначаются как «состояние спутанности» (confusion), с выделением гипо- и гиперкинетических, а также смешанных форм. Однако, такой подход оставляет вне рамок клинической квалификации синдромальную типологию и возможность адекватной дифференциальной диагностики этих состояний, на что указывают некоторые отечественные авторы [4].

3.4 Изменения нейроиммунологического профиля у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и их взаимосвязь с психопатологической симптоматикой

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 может быть рассмотрена как универсальная модель системного воспаления, которое, по многочисленным данным, является одним из патогенетических механизмов развития психических расстройств.

По результатам оценки лабораторных показателей было сформировано три иммунокластера с различным уровнем активации иммунной системы (УАИС). В качестве кластеризующего параметра использовался показатель энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) – фермента, выбрасываемого из активированных нейтрофилов при дегрануляции в очаге повреждения (таблица 3). Этот показатель связан с развитием воспаления при COVID-19, а также, как было неоднократно показано ранее, отражает остроту патологического процесса в мозге пациентов с психической патологией, в том числе и на фоне коронавирусной инфекции [89].

Таблица 3 – Характеристика выделенных иммунологических кластеров по показателям (Ме, 25-75%)

Показатель	Имунокластер №1 (n=29)	Имунокластер №2 (n=25)	Имунокластер №3 (n=16)
Активность ЛЭ (нмоль/мин×мл)	291,6 (284,9-301,8), p <0,001	246,2 (239,8-252,7), p <0,05	205,2 (186,3-221,4), p <0,05
Активность α1-ПИ (ИЕ/мл)	47,4 (40,5-58,0), p <0,001	43,7 (35,1-53,8), p <0,05	45,0 (35,5-55,8), p <0,05
аАТ к S-100В (е.о.п.)	0,76 (0,64-1,1)	0,83 (0,63-0,98), p <0,05	0,84 (0,70-1,05), p <0,05
аАТ к ОБМ (е.о.п.)	0,67 (0,6-0,75)	0,69 (0,58-0,75)	0,67 (0,65-0,78)
СРБ (мг/л)	32,3 (13,0-70,0), p <0,001	16,1 (7,4-55,3), p <0,001	11,6 (6,0-117,2), p <0,001
ИЛ-6 (пг/мл)	16,8 (8,8-34,3), p <0,001	11,6 (7,0-34,4), p <0,001	21,2 (5,7-61,8), p <0,001
Ферритин (мкг/л)	167,1 (77,8-486,8), p <0,001	161,8 (96,8-271,9), p <0,001	177,4 (79,4-379,2), p <0,001
Фибриноген (г/л)	4,5 (4,2-5,3), p <0,05	4,6 (4,3-5,2) p <0,05	4,6 (3,9-5,6), p <0,05
Д-димер (нг/мл)	579,0 (312,5-1092,0), p <0,001	522,5 (315,5-791,5), p <0,001	421,5 (302,5-568,0), p <0,001

Результаты сопоставления клинических групп и иммунологических кластеров представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сопряженность клинических групп и иммунологических кластеров

Группа пациентов	Имунокластеры						Всего
	Кластер №1		Кластер №2		Кластер №3		
	n	%	n	%	n	%	70
Группа №1	9	39,1	12	52,2	2	8,7	
Группа №2	18	48,6	13	35,1	6	16,2	
Группа №3	2	20	-	-	8	80,0	

Как видно из таблицы, 80% пациентов 3-й клинической группы, имевших наиболее тяжелые психопатологические расстройства, вошли в 3-й кластер, определяемый высоким УАИС с низкой энзиматической активностью ЛЭ, на фоне высокого уровня других маркеров воспаления.

Особенностями этого кластера более высокие по сравнению с кластерами №1 и №2 ($p < 0,001$) уровни интерлейкина-6 (пг/мл): 21,2 (5,7-61,8) против 11,6 (7,0-34,4) и 16,8 (8,8-34,3) соответственно в других кластерах и ферритина (мкг/л): 177,4 (79,4-379,2) против 161,8 (96,8-271,9) и 167,1 (77,8-486,8) соответственно. Напротив, уровень С-реактивного белка (мг/л) в этом кластере был наименьшим и составил соответственно: 11,6 (6,0-117,2) против 16,1 (7,4-55,3) и 32,3 (13,0-70,0) в кластерах №1 и №2 ($p < 0.001$).

Предположительно, наличие иммунного профиля, ассоциированного со снижением активности ЛЭ и нарастанием общего УАИС, может отражать критическое нарушение проницаемости ГЭБ и трансмиграцию нейтрофилов из крови в мозг [154], т.е. является признаком утяжеления патологического процесса, что подтверждается преобладанием в этом кластере пациентов с расстройствами субпсихотического и психотического уровня.

Увеличение тяжести психопатологической симптоматики ассоциировано с выраженной активацией иммунной системы, что также согласуется с положением о том, что вызванное инфекцией системное воспаление может служить индуктором психопатологических нарушений, особенности которых, предположительно, определяются факторами генетической предрасположенности, состоянием иммунной системы на этапе, предшествующем заражению (уровень отягощенности соматической патологией или наличие возраст-ассоциированных заболеваний головного мозга, связанных с хроническим воспалением), а также тяжестью инфекционного заболевания [122].

В ходе обсервационного этапа исследования проведено непосредственное обследование 70 пациентов, госпитализированных с инфекционное отделение многопрофильного стационара в связи с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Выявляемость психических расстройств при использовании метода активного тотального скрининга в исследуемой группе составила 67% (95% ДИ [55,5%; 77,0%]), что сопоставимо с результатами, полученными другими исследователями. К примеру, частота выявления психических расстройств среди

больных злокачественными образованиями органов женской репродуктивной системы, может достигать 70% [18].

Спектр психопатологической симптоматики представлен группой нозогенных расстройств (n=29, 41%), а именно тревожно-депрессивными нозогенными реакциями (n=14), тревожно-диссоциативными нозогенными реакциями (n=7), и тревожно-ипохондрическими реакциями (n=8) и группой соматогенных расстройств: соматогенными депрессиями (n=8), и соматогенными психотическими расстройствами (n=10).

В результате исследования в группе пациентов с зарегистрированной психотической симптоматикой и с картиной спутанности сознания была выявлена значительно более выраженная соматическая отягощенность: индекс ССИ $7,5 \pm 1,7$ при среднем значении $5,3 \pm 2,1$ ($p < 0,001$), большая длительность госпитализации: $15,8 \pm 5,0$ дней при среднем значении $8,6 \pm 5,0$ дней ($p < 0,001$) и различия в возрасте: $80,7 \pm 11,1$ лет при среднем значении $73,4 \pm 11,8$ лет ($p < 0,001$).

При комплексном лабораторном исследовании уровня активации иммунного ответа (УАИС) с применением технологии «Нейроиммуно-тест» было установлено, что у 80% пациентов (n=8), имевших психотические расстройства или клиническую картину спутанности сознания, наблюдалась характерная картина стойкого снижения активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) $205,2$ ($186,3-221,4$), $p < 0,05$ при сохраняющихся высоких значениях других показателей – интерлейкина-6 (пг/мл): $21,2$ ($5,7-61,8$), ($p < 0,001$) и ферритина (мкг/л): $177,4$ ($79,4-379,2$), ($p < 0,001$), которые были получены при рутинном обследовании пациентов.

Таким образом, проведенное исследование выявило различный уровень активации иммунной системы, а также особенности спектра иммунных показателей у пациентов с COVID-19, связанные с психическим статусом пациентов. Иммунофенотип, характеризующийся высоким уровнем активации иммунной системы и низкой активностью лейкоцитарной эластазы, отражающим, предположительно, критическое нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, выявлен у пациентов с тяжелыми психическими и когнитивными нарушениями. В комбинации с иммунологическими маркерами в

кластере №3 обнаружены статистически значимо отличались от других двух кластеров рутинные лабораторные показатели, а именно, повышение уровня интерлейкин-6 и ферритина и снижение уровня СРБ, что свидетельствует о продолжающемся развитии воспалительной реакции в ответ на тяжелое течение инфекционного процесса и его потенциальном влиянии на тяжесть выявляемых психических расстройств.

По результатам I этапа исследования сформулирована гипотеза, предполагающая, что определяющую роль в возникновении и клинической структуре, регистрируемой на этапе острого течения инф заболевания, играют: уровень активации иммунного ответа; тяжесть непосредственно инфекционного процесса; отягощенность хронической соматической патологией.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОСТРОЙ ФОРМОЙ COVID-19. РОЛЬ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ

С учетом результатов, полученных в ходе обсервационного исследования, на втором этапе была выполнена ретроспективная оценка выявляемости психических расстройств путем выборочного скрининга, с определением их клинической структуры. В целях проверки сформулированной на первом этапе исследования рабочей гипотезы об определяющей роли уровня активации иммунного ответа, тяжести инфекционного процесса и отягощенности хронической соматической патологией в отношении нозологической специфичности возникающей психической патологии проведен анализ широкого спектра общесоматических, инструментальных и лабораторных параметров, доступных при рутинном обследовании, проводимом в рамках действующих алгоритмов по оказанию медицинской помощи пациентам, госпитализированным с COVID-19.

4.1 Характеристика группы эпидемиологического исследования

По данным, полученным в ходе ретроспективного исследования, проведенном в группе из 3936 человек, госпитализированных с COVID-19 в период с апреля 2020 по август 2022 года, психиатрическая помощь была оказана 4,8% (n=188) пациентов, что значительно отличается от результатов, полученных при применении активного тотального скрининга на этапе обсервационного исследования (67%). Эти различия обусловлены особенностями выборки, поскольку, в поле зрения врачей-психиатров попадали только те больные, которые самостоятельно обращались за помощью врача-психиатра, либо чье психическое неблагополучие вызывало опасения у курировавших их врачей-интернистов. Полученные результаты подчеркивают актуальность разработки вспомогательных

инструментов, оптимизирующих процессы скрининга психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Группу пациентов, которым была оказана психиатрическая помощь, составило 188 больных в возрасте 75,0 [60,75; 84,0] года с психическими расстройствами, выставленными в сопутствующий диагноз психиатрами-консультантами инфекционного отделения. Контрольная группа (n=3748) в возрасте 61 [49; 71] лет была сформирована из числа госпитализированных в этот же период с диагнозом U07.1 без психических расстройств в течение периода госпитализации (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика исследованных групп пациентов

Показатель	Все (n=3936)	Основная группа (n=188)	Контрольная группа (n=3748)	p
Возраст	62,0 [50,0; 72,0], (n=3936)	75,5 [60,75; 84,0], (n=188)	61,0 [49,0; 71,0], (n=3748)	<0,001*
Нахождение в ОРИТ	237 (6,0%)	57 (30,3%)	180 (4,8%)	<0,001*
Группа крови				0,928
Группа 0 (I)	1267 (32,2%)	62 (33,1%)	1199 (32,0%)	
Группа A (II)	1456 (37,0%)	71 (37,6%)	1387 (37,0%)	
Группа B (III)	901 (22,9%)	43 (22,7%)	862 (23,0%)	
Группа AB (IV)	312 (7,9%)	12 (6,6%)	300 (8,0%)	
Резус-фактор				0,288
Rh – отрицательный (d)	606 (15,4%)	22 (11,6%)	588 (15,7%)	
Rh+ положительный (D)	3322 (84,4%)	166 (88,4%)	3155 (84,2%)	
Rh(DU) слабый вариант	8 (0,2%)	0 (0%)	5 (0,2%)	
ИМТ	27,78 [24,61; 31,56]	27,31 [23,67; 31,62]	27,85 [24,67; 31,54]	0,093
Кол-во койко дней	12,0 [9,0; 16,0]	14,0 [10,0; 23,0]	12,0 [9,0; 16,0]	<0,001*

На себя обращает внимание разница в возрасте пациентов основной и контрольной групп – 14,5 лет ($p < 0,001$). Пациенты, получившие консультацию психиатра в период госпитализации, имели средний возраст 75,5 [60,75; 84,0] лет, в то время как для пациентов контрольной группы он составил 61,0 [49,0; 71,0] лет. Также, они значительно чаще проходили лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии: 30,3 % ($n=57$) в основной группе, против 4,8% ($n=180$) в контрольной. Общие сроки пребывания в стационаре в группе пациентов, получивших психиатрическую помощь, были 14,0 [10,0; 23,0] дней против 12,0 [9,0; 16,0] дней в контрольной группе ($p < 0,001$). Статистически значимых различий по группе крови, резус-фактору, индексу массы тела выявлено не было.

Полученные результаты могут свидетельствовать о более тяжелом течении основного заболевания и выраженной отягощенности хронической соматической патологией, что подтверждает исследование, проведенное Taquet et al. (2021). По его данным тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с более высоким риском развития психических расстройств как у госпитализированных с коронавирусной инфекцией, так и у реконвалесцентов [158].

4.2 Исследование отягощенности хроническими заболеваниями в группе пациентов, госпитализированных с COVID-19, получивших психиатрическую помощь

Дальнейшее исследование тяжести течения коронавирусной инфекции и влияния отягощенности хроническими заболеваниями проводилось на малой контрольной выборке ($n=188$) пациентов, сформированной с использованием псевдорандомизации средним возрастом 73,0 [62,75; 81,0] лет, статистически значимо не отличающимся от основной группы 73,0 [62,75; 81,0] лет, ($p=0,11$) (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика исследованных групп

Показатель	Все (n=376)	Основная группа (n=188)	Контрольная группа (n=188)	p
Пол				1,000
мужской	146 (38,8%)	73 (38,8%)	73 (38,8%)	
женский	230 (61,2%)	115 (61,2%)	115 (61,2%)	
Нахождение в ОРИТ	59 (15,7%)	57 (30,3%)	2 (1,1%)	<0,001*
Группа крови				0,665
Группа 0 (I)	117 (33,8%)	60 (33,1%)	57 (34,5%)	
Группа А (II)	132 (38,2%)	68 (37,6%)	64 (38,8%)	
Группа В (III)	79 (22,8%)	41 (22,7%)	38 (23,0%)	
Группа АВ (IV)	18 (5,2%)	12 (6,6%)	6 (3,6%)	
Резус-фактор				0,153
Rh – отрицательный (d)	49 (14,2%)	21 (11,6%)	28 (17,0%)	
Rh+ положительный (D)	297 (85,8%)	160 (88,4%)	137 (83,0%)	
Возраст	74,0 [61,75; 82,25]	75,5 [60,75; 84,0]	73,0 [62,75; 81,0]	0,117
Рост	167,0 [160,0; 175,0]	168,0 [160,0; 175,0]	165,0 [160,0; 175,0]	0,260
Вес	78,0 [69,0; 90,0]	78,0 [65,0; 90,0]	78,0 [70,0; 90,0]	0,454
ИМТ	27,68 [24,61; 31,14]	27,31 [23,67; 31,62]	27,92 [25,69; 30,99]	0,099
Кол-во койко дней	14,0 [10,0; 19,0]	14,0 [10,0; 23,0]	14,0 [11,0; 17,0]	0,379

Было установлено, что при отсутствии статистически значимых различий в сроках госпитализации 14,0 [10,0; 23,0] дней для основной группы и 14,0 [11,0; 17,0] для контрольной (p=0,379), наблюдается многократное увеличение случаев лечения в условиях реанимационного отделения среди пациентов, обратившихся за психиатрической помощью: 30,3% (n=57) против 1,1% (n=2) в контрольной группе. Полученные результаты также могут указывать на более тяжелое течение основного заболевания и выраженную соматическую отягощенность у пациентов с выявленными психопатологическими расстройствами.

С целью объективизации данных соматической отягощенности была проведена оценка Индекса Коморбидности Чарльсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) в группах пациентов (таблица 7, рисунок 12).

Таблица 7 – Значения Индекса Коморбидности Чарльсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) в группах исследования

Показатель	Все (n=376)	Группа контроля (n=188)	Основная группа (n=188)	p
CCI	5,0 [3,0; 6,0]	4,0 [2,75; 5,0]	6,0 [3,0; 7,0]	<0,001*
CCI %	21,0 [2,0; 77,0]	53,0 [18,0; 77,0]	2,0 [0,0; 77,0]	<0,001*

Значения Индекса Коморбидности Чарльсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) в группах пациентов отражает более выраженную соматическую отягощенность среди больных, обратившихся за психиатрической помощью в периоде госпитализации: средний балл составил 6,0 [3,0; 7,0], против 4,0 [2,75; 5,0], в контрольной группе ($p < 0,001$). Десятилетняя выживаемость пациентов основной группы исследования составила 2,0% [0,0; 77,0], при средних значениях 53,0% [18,0; 77,0] для пациентов, не имевших обращений к психиатру в периоде госпитализации ($p < 0,001$).

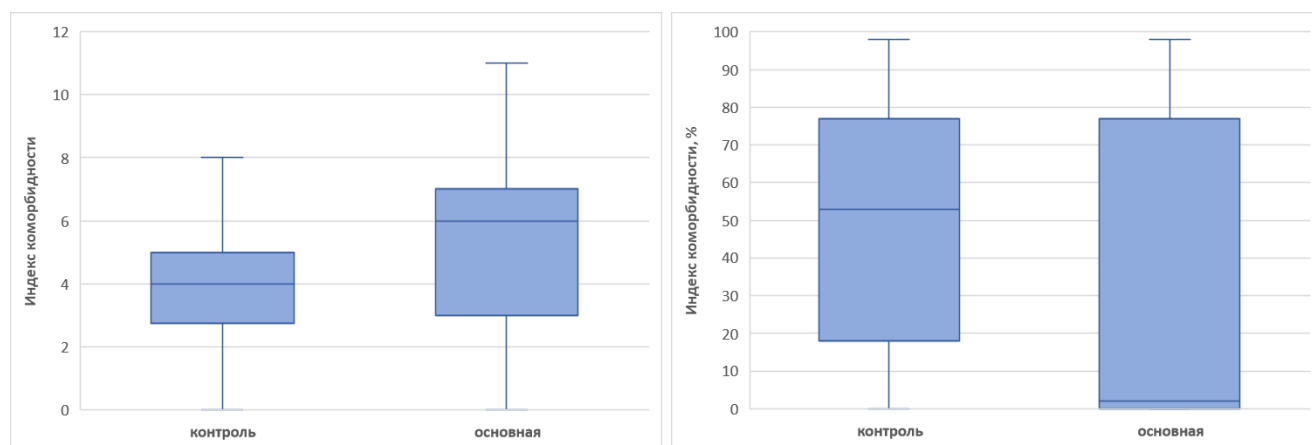


Рисунок 12 – Распределение средних баллов CCI и средней десятилетней выживаемости (CCI, %) по группам исследования

Распространенность сопутствующих хронических заболеваний по нозологической принадлежности представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Структура сопутствующей хронической патологии в группах исследования

Показатель	Все (n=376)	Основная группа (n=188)	Контрольная группа (n=188)	p	ОШ [95% ДИ]
ИБС	181 (48,2%)	106 (56,5%)	75 (39,8%)	<0,001*	0,51 [0,34; 0,77]*
НРС	115 (30,7%)	69 (36,9%)	46 (24,3%)	0,009*	0,55 [0,35; 0,86]*
АГ	274 (72,8%)	146 (77,5%)	128 (68,0%)	0,039*	0,61 [0,38; 0,97]*
ОНМК	44 (11,7%)	32 (17,2%)	11 (6,1%)	0,001*	0,31 [0,15; 0,64]*
Хр. цереброваскулярные нарушения	137 (36,4%)	109 (57,8%)	27 (14,4%)	<0,001*	0,12 [0,07; 0,2]*

На себя обращает внимание значительно большая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, получивших психиатрическую помощь во время госпитализации. Так, диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) встречался у более чем половины пациентов: 56,5% против 39,8% в контрольной группе ($p < 0.001$). Нарушения сердечного ритма фиксировались у 36,9% пациентов основной группы, при распространенности 24,3% в контрольной группе ($p = 0.009$). Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 77,5% пациентов, имевших обращения к психиатрам на стационарном этапе, в то время как среди пациентов контрольной группы этот диагноз устанавливался реже – в 68% случаев ($p = 0,039$, ОШ [95% ДИ] 0.61 [0,38;0.97]).

Схожие результаты были получены Sensoy B et al. (2021), определившими корреляционную связь выраженности симптомов тревоги по шкале Beck Anxiety Inventory (BAI) и наличием артериальной гипертензии у пациентов с COVID-19 [142].

Наличие ОНМК в анамнезе наблюдалось у 17,2% пациентов основной группы, против 6,1% в контрольной ($p = 0.001$). Хронические цереброваскулярные

нарушения имелись у 57,8% пациентов, получивших психиатрическую помощь. В группе контроля распространенность этих нарушений составила 14,4% ($p < 0.001$). Данные, свидетельствующие об их наличии, были получены при комплексном обследовании, включавшего в себя проведение неврологического осмотра, а также КТ- и МР-томографии головного мозга и дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов и интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. В результате него определялись значимые нарушения гемодинамики (стенозы, окклюзии) сонных и позвоночных артерий, множественные точечные и очаговые поражения белого вещества головного мозга (лейкоареоз), соответствующий стадиям 2 и 3 по визуальной шкале Fazekas [72].

Таким образом, наличие ОНМК или хронической ишемии головного мозга могут расцениваться как один из главных факторов, приводящих к необходимости получения психиатрической помощи среди пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией.

По данным Clancy U. et al. (2021) цереброваскулярные нарушения, регистрируемые при проведении МРТ, могут быть ассоциированы с симптомами апатии, астении и делирия [64]. Li X. et al. (2022) в своем исследовании определили большую выраженность симптомов депрессии и тревоги по шкалам BDI и BAI, а также соматизации и проявлений ОКР по данным SCL-90 среди лиц с цереброваскулярными заболеваниями в сравнении с контрольной группой [107]. Helms J. et al. (2020) сообщает, что у 65,4% пациентов с делирием, возникшим на фоне коронавирусной инфекции, определяются нарушения перфузии тканей головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии [84]. Кроме того, авторы предполагают, что развитие делирия может быть обусловлено системной воспалительной реакцией на SARS-CoV-2.

4.3 Изменение лабораторных показателей воспаления у пациентов, госпитализированных с COVID-19, получивших психиатрическую помощь

Комплексная оценка лабораторных показателей была проведена в двух контрольных точках: при поступлении в стационар и в динамике, на 6-8 день заболевания (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты лабораторной диагностики при поступлении в стационар

Показатель	Все (n=376)	Основная группа (n=188)	Контрольная группа (n=188)	p
Нейтрофилы (x10 ⁹ /л)	3,5 [2,35; 5,22]	3,46 [2,55; 6,21]	3,51 [2,28; 4,89]	0,251
Моноциты (x10 ⁹ /л)	0,41 [0,27; 0,59]	0,41 [0,26; 0,6]	0,41 [0,29; 0,58]	0,867
Лимфоциты (x10 ⁹ /л)	0,98 [0,7; 1,39]	0,96 [0,64; 1,31]	1,02 [0,75; 1,41]	0,151
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	183,0 [149,0; 238,0]	183,0 [146,5; 246,5]	182,5 [151,25; 227,75]	0,569
СОЭ (мм/час)	18,0 [10,0; 30,0]	19,0 [10,0; 30,5]	16,0 [10,0; 30,0]	0,620
С-реактивный белок (мг/л)	34,2 [12,55; 79,15]	36,2 [14,8; 91,9]	33,4 [12,4; 70,0]	0,111
ПКТ (нг/мл)	0,07 [0,04; 0,12]	0,09 [0,05; 0,2]	0,05 [0,03; 0,1]	<0,001*
Ферритин (мкг/л)	305,0 [151,5; 542,83]	297,6 [149,77; 610,55]	313,8 [153,68; 508,1]	0,529
АСТ (МЕд/л)	33,3 [24,5; 46,65]	35,15 [23,92; 49,2]	32,5 [25,5; 42,4]	0,366
АЛТ (МЕд/л)	22,3 [15,93; 35,45]	22,25 [15,57; 39,62]	22,35 [16,15; 33,25]	0,673
ЩФ (МЕд/л)	68,8 [54,9; 91,45]	68,3 [54,2; 85,55]	69,0 [55,65; 93,1]	0,909
Амилаза (МЕд/л)	58,75 [39,7; 79,2]	58,75 [35,75; 79,7]	58,2 [42,6; 77,45]	0,571
ГГТ (МЕд/л)	28,35 [17,82; 61,17]	28,7 [15,2; 47,4]	28,35 [19,88; 68,53]	0,391
КФК (МЕд/л)	114,2 [61,77; 215,22]	98,25 [54,02; 245,85]	127,4 [65,82; 199,77]	0,657
Креатинин (мкмоль/л)	93,3 [77,8; 110,4]	94,7 [77,6; 113,5]	92,7 [77,83; 107,67]	0,558

Продолжение таблицы 9

Глюкоза (ммоль/л)	6,3 [5,46; 7,37]	6,42 [5,6; 8,05]	6,05 [5,37; 7,05]	0,029*
Калий (ммоль/л)	3,9 [3,6; 4,22]	3,9 [3,5; 4,2]	3,98 [3,6; 4,3]	0,067
Натрий (ммоль/л)	137,0 [133,5; 139,0]	136,0 [132,1; 139,2]	137,0 [134,0; 139,0]	0,042*
Лактат (ммоль/л)	2,6 [2,1; 3,3]	2,6 [2,1; 3,4]	2,6 [2,1; 3,15]	0,522
ЛДГ (МЕд/л)	247,7 [190,3; 346,3]	255,9 [184,4; 380,5]	242,5 [199,25; 324,15]	0,455
Тропонин (мкг/л)	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,04]	0,01 [0,0; 0,01]	<0,001*
Интерлейк ин-6 (пг/мл)	28,61 [11,3; 57,77]	37,27 [15,26; 74,04]	23,72 [8,8; 47,71]	<0,001*
АЧТВ (сек)	33,35 [29,6; 38,42]	34,2 [28,85; 40,27]	33,1 [29,82; 36,88]	0,161
Фибриноген (г/л)	4,3 [3,71; 4,8]	4,3 [3,7; 4,8]	4,3 [3,8; 4,8]	0,734
Протромб. Время (сек)	12,8 [11,9; 14,3]	12,75 [11,7; 14,3]	12,8 [12,0; 14,3]	0,384
Протромб. По Квику (%)	85,0 [71,5; 97,0]	85,0 [70,25; 97,75]	86,0 [73,0; 96,0]	0,931
Д-димеры (нг/мл)	236,0 [150,5; 448,0]	281,0 [157,0; 534,5]	213,5 [138,75; 371,5]	0,003*

При оценке уровня лабораторных показателей при поступлении, у пациентов, обратившихся за психиатрической помощью, наблюдается значительное повышение таких маркеров как: прокальцитонин (ПКТ) 0.09 [0.05; 0.2] нг/мл, против 0.05 [0.03; 0.1] нг/мл в группе контроля ($p < 0.001$); глюкоза 6.42 [5.6; 8.05] ммоль/л в основной группе при 6.05 [5.37; 7.05] ммоль/л в контрольной ($p < 0.001$); интерлейкин-6 37.27 [15.26; 74.04] пг/мл против 23.72 [8.8; 47.71] пг/мл ($p < 0.001$); Д-димеры 281.0 [157.0; 534.5] нг/мл в основной группе и 213.5 [138.75; 371.5] нг/мл в контрольной, что свидетельствует о более тяжелом течении коронавирусной инфекции и выраженном иммунном ответе у пациентов, обратившихся за психиатрической помощью в периоде госпитализации (таблица 10).

По данным литературы, уровень D-димеров, интерлейкина-6 и прокальцитонина определяют не только тяжесть инфекционного процесса на момент лабораторного обследования [133, 168], но и имеют прогностическую ценность [108].

Таблица 10 – Результаты лабораторной диагностики на 6-8 день госпитализации

Показатель	Все (n=376)	Основная группа (n=188)	Контрольная группа (n=188)	p
Нейтрофилы на 6-8 день (x10⁹/л)	3,93 [2,56; 7,04]	5,15 [2,88; 9,47]	3,16 [2,27; 5,77]	<0,001*
Моноциты на 6-8 день (x10 ⁹ /л)	0,48 [0,35; 0,7]	0,48 [0,35; 0,74]	0,47 [0,36; 0,65]	0,490
Лимфоциты на 6-8 день (x10⁹/л)	1,26 [0,86; 1,87]	1,05 [0,72; 1,71]	1,38 [1,03; 1,97]	<0,001*
Тромбоциты на 6-8 день (x10⁹/л)	215,0 [172,25; 269,0]	203,0 [158,75; 263,0]	226,5 [184,5; 282,0]	0,008*
СОЭ на 6-8 день (мм/час)	12,0 [5,0; 21,25]	12,0 [6,0; 25,25]	12,0 [5,0; 19,0]	0,147
С-реактивный белок на 6-8 день (мг/л)	2,77 [1,19; 6,91]	4,3 [2,05; 17,2]	2,01 [1,0; 3,93]	<0,001*
ПКТ на 6-8 день (нг/мл)	0,05 [0,03; 0,11]	0,07 [0,04; 0,19]	0,04 [0,03; 0,06]	<0,001*
Ферритин на 6-8 день (мкг/л)	452,95 [222,62; 658,6]	485,1 [250,4; 675,0]	398,3 [208,5; 654,2]	0,313
АСТ на 6-8 день (МЕд/л)	57,3 [32,95; 97,0]	51,6 [29,0; 89,1]	61,4 [40,38; 106,88]	0,006*
АЛТ на 6-8 день (МЕд/л)	66,6 [32,7; 132,4]	45,5 [21,95; 107,0]	94,8 [41,9; 153,07]	<0,001*
ЩФ на 6-8 день (МЕд/л)	71,8 [55,33; 97,55]	72,9 [47,45; 103,12]	71,8 [56,65; 89,35]	0,705
Амилаза на 6-8 день (МЕд/л)	66,05 [41,55; 90,12]	67,8 [39,38; 89,33]	61,8 [42,8; 90,12]	0,911
ГГТ на 6-8 день (МЕд/л)	59,5 [31,9; 137,5]	65,45 [25,95; 161,88]	59,4 [36,4; 132,05]	0,688

Продолжение таблицы 10

КФК на 6-8 день (МЕд/л)	70,95 [33,88; 150,77]	97,45 [33,88; 256,65]	49,6 [33,9; 84,42]	<0,001*
Креатинин на 6-8 день (мкмоль/л)	83,4 [72,95; 97,5]	82,6 [71,8; 100,3]	83,5 [73,88; 96,35]	0,872
Глюкоза на 6-8 день (ммоль/л)	6,1 [5,0; 7,5]	6,71 [5,16; 8,44]	5,67 [4,96; 6,92]	0,004*
Калий на 6-8 день (ммоль/л)	4,2 [3,87; 4,5]	4,1 [3,7; 4,5]	4,21 [4,0; 4,6]	0,005*
Натрий на 6-8 день (ммоль/л)	140,4 [137,8; 142,4]	140,0 [136,7; 142,2]	140,75 [138,5; 142,4]	0,048*
Лактат на 6-8 день (ммоль/л)	3,3 [2,55; 4,15]	3,4 [2,55; 4,2]	3,15 [2,58; 3,95]	0,579
ЛДГ на 6-8 день (МЕд/л)	260,55 [201,9; 375,05]	299,4 [208,03; 406,88]	242,5 [199,25; 324,15]	0,003*
Тропонин на 6-8 день (мкг/л)	0,02 [0,01; 0,06]	0,02 [0,01; 0,08]	0,01 [0,0; 0,02]	0,003*
Интерлейкин на 6-8 день (пг/мл)	31,02 [9,73; 78,01]	53,07 [22,71; 142,4]	16,78 [5,49; 57,09]	<0,001*
АЧТВ на 6-8 день (сек)	31,3 [27,9; 36,6]	33,45 [28,4; 44,58]	29,8 [27,6; 34,4]	<0,001*
Фибриноген на 6-8 день (г/л)	3,4 [2,88; 3,95]	3,5 [2,91; 4,04]	3,3 [2,87; 3,85]	0,187
Протромб. Время на 6-8 день (сек)	11,8 [11,2; 12,6]	11,9 [11,3; 12,8]	11,7 [11,1; 12,4]	0,048*
Протромб. По Квику на 6-8 день (%)	96,0 [87,0; 106,0]	96,0 [84,0; 104,0]	97,0 [89,0; 107,0]	0,115
Д-димеры на 6-8 день (нг/мл)	261,0 [168,5; 506,0]	342,0 [206,0; 591,0]	226,0 [145,0; 395,5]	<0,001*

В динамике, при оценке лабораторных маркеров у пациентов основной группы обнаруживается стойкое повышение таких показателей как нейтрофилы $5.15 [2.88; 9.47] \times 10^9/\text{л}$ против $3.16 [2.27; 5.77] \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0.001$) в контрольной группе, при снижении уровня лимфоцитов до $1.05 [0.72; 1.71] \times 10^9/\text{л}$, при $1.38 [1.03; 1.97] \times 10^9/\text{л}$, что говорит об истощении ресурсов системы врожденного

противовирусного иммунитета и присоединении вторичной бактериальной инфекции [59].

Активность процессов системного воспаления отражает высокое значение С-реактивного белка в динамике: 4.3 [2.05; 17.2] мг/л у пациентов, обратившихся за психиатрической помощью в периоде госпитализации, против 2.01 [1.0; 3.93] мг/л в контрольной группе ($p < 0.001$), а также стабильно высокий уровень интерлейкина-6: 53.07 [22.71; 142.4] пг/мл против 16.78 [5.49; 57.09] пг/мл ($p < 0.001$), и сохраняющийся высокий уровень прокальцитонина (ПКТ) 0.07 [0.04; 0.19] нг/мл, против 0.04 [0.03; 0.06] нг/мл, в контрольной группе ($p < 0,001$).

Обращает на себя внимание изменение таких показателей как калий 4.1 [3.7; 4.5] ммоль/л, против 4.21 [4.0; 4.6] ммоль/л, ($p = 0.005$), креатин-фосфо-киназы (КФК) 97.45 [33.88; 256.65] МЕд/л, против 49.6 [33.9; 84.42] МЕд/л, ($p < 0.001$), лактат-дегидрогеназы (ЛДГ) 299.4 [208.03; 406.88] МЕд/л, против 242.5 [199.25; 324.15] МЕд/л, ($p = 0.003$), что указывает на стойкое и длительное нарушение тканевого метаболизма, которое может быть обусловлено как прямым действием вирусного агента, так и результатом развития вторичной гипоксии тканей, обусловленной нарушениями микроциркуляции [132].

Значимое и длительное повышение Д-димеров: 342.0 [206.0; 591.0] нг/мл, против 226.0 [145.0; 395.5] нг/мл, ($p < 0.001$) при снижении уровня тромбоцитов: 203.0 [158.75; 263.0] $\times 10^9$ /л, ($p = 0.008$) в группе пациентов, получивших психиатрическую помощь, может указывать на усиление процессов тромбообразования в рамках системной реакции гиперкоагуляции в ответ на инфекционное заболевание [81].

4.4 Анализ результатов инструментальной диагностики и применяемые методы лечения коронавирусной инфекции у пациентов, получивших психиатрическую помощь и контрольной группы

Оценка результатов инструментальных исследований и подходов к терапии основного заболевания также позволяет выделить ряд признаков, подчеркивающих

значительную соматическую отягощенность и более тяжелое течение коронавирусной инфекции среди пациентов, получивших психиатрическую помощь в периоде госпитализации (таблица 11).

Таблица 11 – Данные инструментального обследования

Показатель	Все (n=376)	Основная группа (n=188)	Контрольная группа (n=188)	p	ОШ [95% ДИ]
КТ 1-2	169 (45,0%)	65 (34,4%)	105 (55,8%)	<0,001*	2,41 [1,58; 3,67]*
КТ 3-4	68 (18,0%)	48 (25,3%)	20 (10,5%)	<0,001*	0,35 [0,2; 0,62]*
ЭКГ тахикардия	56 (14,9%)	35 (18,8%)	17 (9,0%)	0,039*	0,42 [0,18; 0,97]*
ЭКГ ишемия	160 (42,5%)	93 (49,3%)	60 (32,0%)	0,011*	0,49 [0,28; 0,85]*
O ₂ < 6 л/мин	201 (53,5%)	76 (40,4%)	122 (65,1%)	<0,001*	2,76 [1,64; 4,65]*
O ₂ > 6 л/мин	63 (16,7%)	41 (21,7%)	23 (12,3%)	0,048*	0,51 [0,26; 1,01]
иИВЛ	50 (13,3%)	40 (21,4%)	9 (5,0%)	<0,001*	0,19 [0,09; 0,41]*

Среди пациентов, которым была оказана психиатрическая помощь в периоде госпитализации, значительно реже наблюдались изменения легких на КТ первой и второй стадии (КТ 1-2): 34,4% против 55,8% ($p < 0.001$), и, соответственно, значительно чаще тяжелая картина пневмонии по данным томографии (КТ 3-4): 25,3% против 10,5% в контрольной группе ($p < 0.001$). Полученные результаты свидетельствуют о более тяжелом течении основного заболевания в группе исследования, на что косвенно указывает и более частое применение инвазивной искусственной вентиляции легких (иИВЛ) у этих пациентов (21,4% против 5,0% ($p < 0.001$)) и активное применение оксигенотерапии: пациенты, обратившиеся за психиатрической помощью, достоверно чаще получали кислородную смесь с потоком более 6 литров в минуту, чем больные контрольной группы: 21,7% против 12,3% ($p=0.048$).

У пациентов основной группы исследования значительно чаще наблюдалась тахикардия: в 18,8% измерений против 9,0% ($p=0.039$); ишемические изменения

миокарда: 49,3% против 32,0% случаев ($p=0.011$), что указывает на более выраженную декомпенсацию кардиологической патологии у пациентов, которым была оказана психиатрическая помощь во время стационарного лечения по поводу коронавирусной инфекции.

В ходе лечения коронавирусной инфекции у пациентов, получивших психиатрическую помощь в периоде госпитализации, значительно чаще применялись высокие дозировки иммунобиологических препаратов – левилимаб (648 мг) использовался в 34,8% случаев, против 12,7% в контрольной группе ($p < 0.001$). При этом, противовирусные препараты для лечения неосложненной COVID-19 (фавипиравир) применялись значительно реже, в 20,7% случаев против 50,0% в группе пациентов, не консультированных врачами-психиатрами в ходе лечения ($p < 0.001$).

Пациентам из основной группы исследования статистически значимо чаще назначались препараты из группы глюкокортикостероидов системного действия (дексаметазон) в дозировках более 16 мг в сутки: 34,1% против 18,4% в контрольной группе ($p < 0.001$), а также пероральные антикоагулянты (13,7% против 2,9%, $p < 0.001$) и антикоагулянты из группы низкомолекулярных гепаринов (18,7% против 6,3%, $p < 0.001$) (таблица 12).

Таблица 12 – Применяемые методы терапии основного заболевания в группах исследования

Препарат	Все (n=376)	Основная группа (n=188)	Контрольная группа (n=188)	p	ОШ [95% ДИ]
Фавипиравир	132 (35,0%)	39 (20,7%)	94 (50,0%)	<0,001*	3,84 [2,4; 6,14]*
Олокизумаб	169 (44,9%)	45 (24,0%)	125 (66,5%)	<0,001*	6,27 [3,93; 9,99]*
Тоцилизумаб	98 (26,1%)	58 (30,7%)	40 (21,4%)	0,046*	0,61 [0,38; 0,99]*
Левелимаб 324	89 (23,6%)	29 (15,6%)	60 (31,8%)	<0,001*	2,51 [1,5; 4,2]*
Левелимаб 648	90 (24,0%)	65 (34,8%)	24 (12,7%)	<0,001*	0,27 [0,16; 0,46]*

Продолжение таблицы 12

Дексаметазон > 16 мг/сут	99 (26,4%)	64 (34,1%)	35 (18,4%)	0,001*	0,44 [0,27; 0,72]*
Эноксапарин 0,4	252 (66,9%)	107 (57,1%)	145 (77,0%)	<0,001*	2,51 [1,59; 3,97]*
Эноксапарин 0,8	47 (12,6%)	35 (18,7%)	12 (6,3%)	<0,001*	0,29 [0,14; 0,59]*
ПОАК	32 (8,4%)	26 (13,7%)	5 (2,9%)	<0,001*	0,19 [0,07; 0,51]*

Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о более тяжелом течении основного заболевания, выраженной системной воспалительной реакции и нарушениях свертывающей функции крови у пациентов, обратившихся в периоде госпитализации за психиатрической помощью.

Следует отметить, что на данный момент развитие коагулопатий на фоне коронавирусной инфекции рассматривается в качестве одной из ведущих причин не только госпитализации и неблагоприятного исхода заболевания, но и ряда отдаленных последствий перенесенного COVID-19 [165, 183].

В недавнем сравнительном исследовании, выполненном в когорте из 141 человек, перенесших COVID-19, демонстрируются данные о более выраженной экспрессии CD147 рецепторов тромбоцитов среди пациентов, имевших психиатрический диагноз большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства, генерализованного тревожного и панического расстройства. Кроме того, была обнаружена значительно большая отягощенность цереброваскулярными и кардиологическими заболеваниями в данной группе. Авторы поддерживают утверждения, сделанные Valencia I et al. (2024) относительно роли коагулопатий в развитии неблагоприятных исходов в остром периоде COVID-19 и рассматривают эти процессы в качестве потенциальной новой терапевтической мишени в лечении психических расстройств, учитывая их высокую коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями и общий патогенетический механизм, в основе которого может лежать эндотелиальная дисфункция, тромбоцитарная активация и каскад системных воспалительных реакций [116].

4.5 Структура психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19, получивших психиатрическую помощь

Структура психических расстройств, зарегистрированных в группе исследования, включает в себя три категории: тревожно-фобические расстройства, аффективные расстройства и психотические расстройства. По результатам осмотра им были установлены следующие сопутствующие диагнозы по МКБ-10: депрессивный эпизод (F32), расстройство приспособительных реакций (F43.2), делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами (F05), легкое когнитивное расстройство, обусловленное повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (F06.7) (рисунок 13).

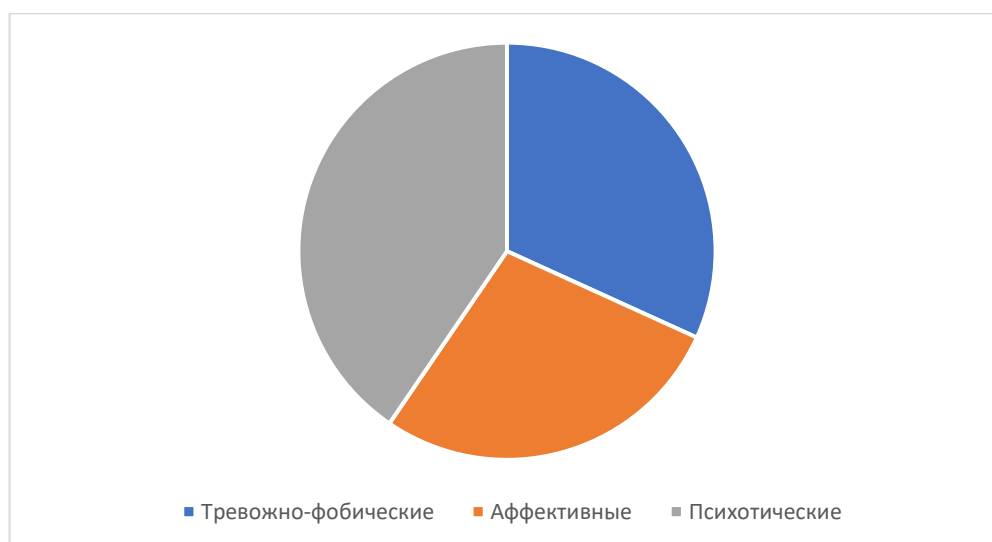


Рисунок 13 – Структура психических расстройств в группе пациентов, получивших психиатрическую помощь

На долю тревожно-фобических расстройств (ТФР) приходится 35% пациентов (n=65), с расстройствами аффективного спектра – 26% (n=50), с психотическими расстройствами и состояниями спутанности сознания – 39% (n=73). Выделенные группы статистически значимо различались по возрасту (таблица 13).

Таблица 13 – Возраст пациентов в соответствии с выявленными психическими расстройствами

Показатель	Все (n=188)	Психотич. рас-ва и состояния спутанности сознания(n=73)	Аффект, рас-ва (n=50)	ТФР (n=65)	p	P между группами
Возраст	75,5 [60,75; 84,0]	83,0 [76,0; 88,0]	60,5 [47,25; 70,0]	76,0 [63,0; 82,0]	<0,001*	p 1-2 <0,001* p 1-3 <0,001* p 2-3 <0,001*

Самой возрастной группой пациентов: средний возраст 83.0 [76.0; 88.0] лет (p <0,001), являлись лица с выявленными расстройствами психотического уровня (n=73). Развитие психозов у них может быть обусловлено снижением компенсаторных функций организма накоплением хронических коморбидных расстройств, высоким риском более тяжелого течения коронавирусной инфекции и декомпенсации соматического состояния.

По данным литературы, среди наиболее значимых факторов риска развития делирия у госпитализированных пациентов выделяют возраст, тяжесть соматического заболевания (по шкале APACHE II), наличие сопутствующей хронической патологии и конкурирующей инфекции, деменцию и иммобилизацию [34].

Значимых различий по полу, группе крови и резус-фактору обнаружено не было (таблица 14).

Таблица 14 – Социодемографические показатели, группы крови и резус-фактора в исследуемой группе пациентов

Показатель	Все (n=188)	Психотич, рас-ва и состояния спутанности сознания (n=73)	Аффект, рас-ва (n=50)	ТФР (n=65)	p	P между группами
Пол					0,350	p 1-2=0,309
Мужской	73 (38,8%)	33 (45,0%)	18 (36,0%)	22 (34,0%)		p 1-3=0,174
Женский	115 (61,2%)	40 (55,0%)	32 (64,0%)	43 (66,0%)		p 2-3=0,810

Продолжение таблицы 14

Группа крови	(n=181)	(n=72)	(n=48)	(n=61)	0,480	p 1-2=0,288
1	60 (33,1%)	21 (29,0%)	21 (44,0%)	18 (30,0%)		p 1-3=0,947
2	68 (37,6%)	29 (40,0%)	12 (25,0%)	27 (44,0%)		p 2-3=0,199
3	41 (22,7%)	17 (24,0%)	12 (25,0%)	12 (20,0%)		
4	12 (6,6%)	5 (7,0%)	3 (6,0%)	4 (7,0%)		
Резус-фактор	(n=181)	(n=72)	(n=48)	(n=61)	0,896	p 1-2=0,905
Отрицат.	21 (11,6%)	8 (11,0%)	5 (10,0%)	8 (13,0%)		p 1-3=0,723
Положит.	160 (88,4%)	64 (89,0%)	43 (90,0%)	53 (87,0%)		p 2-3=0,666

4.6 Психосоматические соотношения и факторы риска развития психотических расстройств

В ходе статистической обработки данных была оценена распространенность сопутствующей соматической патологии, результаты инструментальной диагностики (расшифровка ЭКГ, КТ), применяемые методы лечения, меры респираторной поддержки, а также исходы госпитализации. Дополнительно, были проанализированы факторы риска (отношения шансов, ОШ) развития психотических расстройств.

У пациентов с психотическими расстройствами и состояниями спутанности сознания наблюдалась более высокая распространенность патологии сердечно-сосудистой системы: диагноз ишемической болезни сердца выставлялся в 72% случаев против 47% в контрольной группе ($p=0,002$); нарушения сердечного ритма фиксировались в 57,5% случаев, в то время как в контрольной группе они наблюдались в 28,7% ($p=0,003$); артериальная гипертензия была диагностирована у 89% пациентов с психотической симптоматикой и у 69,6% пациентов контрольной группы ($p=0,002$) (таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика сопутствующей соматической патологии в группе пациентов, обратившихся за психиатрической помощью

Заболевания	Все (n=188)	Другие расстройства (n=115)	Психотическ ие р-ва и состояния спутанности (n=73)	p	ОШ
ИБС	105 (55,9%)	54 (47,0%)	53 (72,0%)	0,002*	2,62 [1,41; 4,87]*
НРС	69 (36,7%)	33 (28,7%)	42 (57,5%)	0,003*	2,42 [1,31; 4,46]*
АГ	145 (77,1%)	80 (69,6%)	65 (89,0%)	0,002*	3,55 [1,54; 8,18]*
ОНМК	32 (17,0%)	15 (13,0%)	17 (23,0%)	0,069	2,02 [0,94; 4,35]
Хр. цереброваск. нарушения	108 (57,4%)	46 (40,0%)	62 (85,0%)	<0,001*	8,45 [4,02; 17,74]*

Таким образом, патология сердечно-сосудистой системы имеет значительно большую распространенность в группе больных с психотическими расстройствами. Частота встречаемости ИБС среди лиц с психотическими расстройствами в 2,62 раза выше, чем среди лиц с другими психическими заболеваниями; нарушений сердечного ритма – в 2,42 раза выше, артериальной гипертензии – в 3,55 раза выше.

Признаки хронических цереброваскулярных нарушений были выявлены у 85% пациентов с психозами, в то время как в контрольной группе они встречались у 40% больных ($p < 0,001$). Согласно отношению шансов, дисциркуляторная энцефалопатия встречается в 8,45 раз чаще среди пациентов с психотическими расстройствами. При этом, в обеих группах не имелось статистически значимых различий по распространенности острого нарушения мозгового кровообращения.

При оценке данных инструментального обследования не было выявлено статистически значимых различий в тяжести пневмонии по данным КТ-томографии при поступлении в стационар, однако показатели физикального обследования (Sat O₂ норма 16,0% в группе психотических расстройств и 29,6% в группе других расстройств, $p=0.041$) и данные о применении мер респираторной поддержки (неинвазивная ИВЛ 15,0% против 4,3%, $p=0.015$ и инвазивная ИВЛ

29,0% против 15,7%, $p=0.031$) могут указывать на большую выраженность процессов гипоксии у пациентов с психотическими расстройствами и общую тяжесть течения коронавирусной инфекции. Согласно отношению шансов, риск оказания мер респираторной поддержки в группе пациентов с психотическими расстройствами выше в 3,9 раз для неинвазивной искусственной вентиляции легких и в 2,18 раз выше для инвазивной ИВЛ (таблица 16).

Таблица 16 – Данные инструментальной диагностики и лечения группы пациентов, обратившихся за психиатрической помощью

Показатель	Все (n=188)	Другие расстройства (n=115)	Психоз (n=73)	p	ОШ
ЭКГ ФП	18 (9,6%)	6 (5,2%)	12 (16,0%)	0,020*	3,57 [1,28; 9,99]*
ЭКГ ишемия	68 (36,2%)	30 (26,1%)	38 (52,0%)	<0,001*	3,08 [1,66; 5,72]*
Дексаметазон < 16 мг	29 (15,4%)	23 (20,0%)	6 (8,0%)	0,029*	0,36 [0,14; 0,93]*
Sat. O ₂ 97-100 (норма)	46 (24,5%)	34 (29,6%)	12 (16,0%)	0,041*	0,47 [0,22; 0,98]*
НИВЛ	16 (8,5%)	5 (4,3%)	11 (15,0%)	0,015*	3,9 [1,3; 11,74]*
иИВЛ	39 (20,7%)	18 (15,7%)	21 (29,0%)	0,031*	2,18 [1,07; 4,45]*

Проведение корреляционного анализа подчеркивает роль сопутствующей хронической патологии и тяжести течения основного заболевания в развитии психотических расстройств при COVID-19. Так, были получены следующие связи слабой и умеренной силы ($0.184 < |R| < 0.443$) (таблица 17).

Таблица 17 – Результаты корреляционного анализа по данным медицинских карт пациентов, обратившихся к психиатру

Фактор риска	Rm [95% CI]	p
ИБС	0,225 [0,104; 0,333]	0,002*
НРС	0,208 [0,078; 0,315]	0,004*
АГ	0,226 [0,12; 0,324]	0,002*
Хр. цереброваск. нарушения	0,443 [0,342; 0,544]	<0,001*
ЭКГ БПГ	0,152 [0,017; 0,27]	0,037*
ЭКГ ФП	0,186 [0,057; 0,308]	0,020*
ЭКГ ишемия	0,263 [0,142; 0,38]	<0,001*
Дексаметазон < 8 мг	-0,159 [-0,257; -0,039]	0,029*
Дексаметазон > 8 мг	0,184 [0,065; 0,321]	0,012*
Эниксум 0,4	0,145 [0,041; 0,27]	0,046*
Sat. O2 97-100	-0,149 [-0,255; -0,02]	0,041*
НИВЛ	0,187 [0,077; 0,306]	0,015*
ИВЛ	0,158 [0,049; 0,28]	0,031*

Наиболее тесно развитие психотических симптомов было связано с имеющимся сопутствующим диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии (хронических цереброваскулярных нарушений) и наличием признаков ишемии миокарда на ЭКГ. Это позволяет предположить, что в патогенетическом механизме большое значение имеют повреждения сосудистого русла и нарушения гемодинамики. В то же время, имеются слабые прямые корреляционные связи с применением инвазивных и неинвазивных методов искусственной вентиляции легких и слабые обратные корреляционные связи между развитием психоза и нормальными значениями сатурации крови, что подчеркивает потенциальную роль другого звена в патогенезе психотических расстройств в остром периоде COVID-19 – гипоксии.

Делирий является наиболее распространенным психотическим синдромом, регистрируемым у пациентов старшего возраста, госпитализированных с COVID-19. По данным метаанализа Shao S. C. et al. (2021) распространенность делирия у лиц старше 65 лет составляла более 25% [145]. Среди факторов риска развития делирия определяют возраст пациентов, выраженную отягощенность хроническими заболеваниями, деменцию и когнитивные нарушения, развитие

кардиологических осложнений, сепсиса, необходимость перехода с неинвазивной респираторной поддержки на инвазивную и длительность последней более 96 часов [115].

Патогенетические основы развития делирия обусловлены комплексным действием нейровоспалительных, нейродегенеративных, сосудистых, системных и ятрогенных агентов на структуры ЦНС. Хроническая цереброваскулярная патология может являться одним из предрасполагающих факторов развития делирия, вызывая дисфункцию эндотелиоцитов микрососудистого русла гематоэнцефалического барьера и усиливая таким образом глиальную активацию, выброс хемокинов и последующее нейрональное повреждение, в то время как гипоксемия усугубляет эти процессы [176].

По данным исследований, раннее применение мер респираторной поддержки у пациентов с тяжелым течением COVID-19 способствует более быстрому нарушению функций ЦНС, ведущих к развитию делирия и коме [136].

4.7 Оценка изменений лабораторных показателей в группе пациентов, получивших психиатрическую помощь

На себя обращает внимание значительное изменение некоторых маркеров воспаления, среди больных с выявленными расстройствами психотического спектра в группе пациентов, обратившихся за психиатрической помощью (таблица 18–19).

Таблица 18 – Результаты лабораторной диагностики в группе пациентов, получивших психиатрическую помощь, 1 день госпитализации

Переменные	Все (n=188)	Психоз и состояния спутанности и сознания (n=73)	Аффективные р-ва (n=50)	ТФР (n=65)	p	P между группами
Нейтрофилы ($\times 10^9/\text{л}$)	3,49 [2,565; 6,2075]	3,535 [2,3075; 6,245]	3,54 [2,775; 5,9275]	3,425 [2,555; 6,255]	0,966	p 1-2=0,695 p 1-3=0,822 p 2-3=0,917

Продолжение таблицы 18

Моноциты ($\times 10^9/\text{л}$)	0,41 [0,2625; 0,6075]	0,395 [0,2475; 0,61]	0,46 [0,2925; 0,6175]	0,39 [0,25; 0,5475]	0,498	p 1-2=0,702 p 1-3=0,496 p 2-3=0,809
Лимфоци-ты ($\times 10^9/\text{л}$)	0,96 [0,64; 1,3075]	0,97 [0,605; 1,4025]	0,97 [0,64; 1,215]	0,955 [0,6875; 1,3675]	0,796	p 1-2=0,442 p 1-3=0,690 p 2-3=0,270
Тромбоци-ты ($\times 10^9/\text{л}$)	183,0 [146,25; 246,75]	175,0 [121,75; 221,75]	209,5 [160,5; 259,0]	189,0 [152,5; 263,5]	0,023*	p 1-2=0,010* p 1-3=0,042* p 2-3=0,605
СОЭ (мм/час)	19,0 [10,0; 30,0]	18,0 [9,0; 23,5]	20,5 [9,0; 30,5]	21,5 [12,5; 34,25]	0,190	p 1-2=0,272 p 1-3=0,081 p 2-3=0,483
С-реактив-ный белок (мг/л)	35,65 [14,73; 88,45]	45,95 [20,55; 102,8]	27,0 [8,3; 103,8]	25,5 [12,55; 66,3]	0,087	p 1-2=0,096 p 1-3=0,041* p 2-3=0,876
ПКТ (нг/мл)	0,087 [0,04825; 0,196]	0,11 [0,0635; 0,263]	0,053 [0,035; 0,107]	0,08 [0,045; 0,167]	<0,001*	p 1-2=0,234 p 1-3=0,894 p 2-3=0,272
Ферритин (мкг/л)	297,6 [148,35; 615,75]	376,2 [152,925; 618,45]	299,0 [125,6; 648,6]	278,9 [145,8; 564,7]	0,919	p 1-2=0,984 p 1-3=0,678 p 2-3=0,801
Креатинин (мкмоль/л)	94,7 [78,025; 113,65]	99,55 [82,025; 121,2]	93,55 [78,725; 105,9]	88,8 [74,4; 110,825]	0,104	p 1-2=0,085 p 1-3=0,066 p 2-3=0,821
Глюкоза (ммоль/л)	5,7 [4,5; 6,86]	5,86 [4,5; 7,8525]	4,5 [4,5; 6,33]	6,025 [4,5; 7,3925]	0,036*	p 1-2=0,014* p 1-3=0,798 p 2-3=0,024*
ЛДГ (МЕд/л)	255,9 [183,75; 381,6]	252,3 [185,45; 385,75]	245,7 [182,475; 343,15]	264,05 [184,775; 371,65]	0,936	p 1-2=0,757 p 1-3=0,768 p 2-3=0,966
Тропонин (мкг/л)	0,013 [0,006; 0,041]	0,0225 [0,00975; 0,061]	0,005 [0,002; 0,013]	0,013 [0,007; 0,038]	<0,001*	p 1-2=0,455 p 1-3=0,102 p 2-3=0,079
Интерлей-кин-6 (пг/мл)	36,715 [15,245; 74,5725]	43,01 [26,23; 89,98]	28,38 [11,0175; 62,195]	35,15 [12,665; 57,205]	0,058	p 1-2=0,024*
Д-димеры (нг/мл)	283,5 [157,0; 539,75]	412,0 [248,75; 795,0]	179,0 [119,0; 312,0]	275,0 [162,5; 489,5]	<0,001*	p 1-2<0,001* p 1-3=0,008* p 2-3=0,013*

Таблица 19 – Результаты лабораторной диагностики в группе пациентов, получивших психиатрическую помощь, 6-8 день госпитализации

Показатели	Все (n=188)	Психоз и состояния спутанности сознания (n=73)	Аффективные р-ва (n=65)	ТФР (n=50)	p	P между группами
Нейтрофилы на 6-8 день ($\times 10^9/\text{л}$)	5,33 [2,91; 9,77]	6,23 [4,26; 10,17]	4,37 [2,76; 7,37]	3,72 [2,62; 8,9]	0,025*	p 1-2=0,028* p 1-3=0,029* p 2-3=0,862
С-реактивный белок на 6-8 день (мг/л)	4,1 [2,03; 17,4]	7,585 [2,7; 30,625]	2,78 [0,962; 6,1]	3,085 [1,7075; 15,975]	<0,001*	p 1-2<0,001* p 1-3=0,034* p 2-3=0,090
ПКТ на 6-8 день (нг/мл)	0,07 [0,04; 0,19275]	0,079 [0,043; 0,175]	0,0455 [0,033; 0,0765]	0,0965 [0,04875; 0,3315]	0,041*	p 1-2=0,303 p 1-3=0,642 p 2-3=0,195
ЛДГ на 6-8 день (МЕд/л)	291,0 [200,475; 399,625]	302,1 [211,8; 406,75]	314,05 [214,4; 397,75]	274,4 [184,4; 382,7]	0,529	p 1-2=1,000 p 1-3=0,317 p 2-3=0,356
Интерлейкин на 6-8 день (пг/мл)	52,665 [21,1875; 135,8]	56,49 [23,12; 160,9]	47,655 [30,13; 90,2375]	30,06 [16,325; 86,12]	0,712	p 1-2=0,596 p 1-3=0,491 p 2-3=0,675
Протромб. время на 6-8 день (сек)	11,9 [11,3; 12,8]	12,4 [11,825; 13,1]	11,3 [10,975; 11,9]	11,8 [11,2; 12,8]	<0,001*	p 1-2<0,001* p 1-3=0,018* p 2-3=0,071
Протромб. по Квику на 6-8 день (%)	95,0 [84,0; 104,0]	89,5 [77,25; 98,0]	104,0 [98,0; 110,25]	96,0 [84,0; 106,0]	<0,001*	p 1-2<0,001* p 1-3=0,035* p 2-3=0,049*
Д-димеры на 6-8 день (нг/мл)	337,0 [204,0; 585,5]	438,0 [240,5; 663,5]	233,5 [138,75; 347,25]	322,0 [147,0; 482,0]	<0,001*	p 1-2<0,001* p 1-3=0,017* p 2-3=0,117

Наблюдалось статистически значимое ($p=0.014$) снижение уровня тромбоцитов 175.0 [121.75; 221.75] ($\times 10^9/\text{л}$), против 209.5 [160.5; 259.0] ($\times 10^9/\text{л}$) в группе пациентов с аффективной патологией и 189.0 [152.5; 263.5] в группе пациентов с тревожно-фобическими расстройствами. Кроме того, отмечается значительное повышение уровня Д-димеров: 412.0 [248.75; 795.0] нг/мл в группе пациентов с расстройствами психотического уровня, против 179.0 [119.0; 312.0] нг/мл у пациентов с аффективными расстройствами и 275.0 [162.5; 489.5] нг/мл у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами ($p<0.001$).

Полученные результаты могут свидетельствовать о более выраженных нарушениях системы свертывания у пациентов с выявленными расстройствами психотического уровня, обусловленных тяжелым соматическим состоянием и течением коронавирусной инфекции.

В динамике, в группе пациентов с психотическими расстройствами определяются не только статистически значимое ($p < 0.001$) повышение уже упомянутого Д-димера (438.0 [240.5; 663.5] нг/мл против 233.5 [138.75; 347.25] нг/мл, у пациентов с аффективными расстройствами и 322.0 [147.0; 482.0] нг/мл у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами), но и изменения таких маркеров воспаления как С-реактивный белок ($p < 0.001$): 7.585 [2.7; 30.625] мг/л, против 2.78 [0.962; 6.1] мг/л, в группе пациентов с аффективными расстройствами и 3.085 [1.7075; 15.975] мг/л в группе пациентов с тревожно-фобическими расстройствами, и уровень нейтрофилов ($p = 0.025$): 6.23 [4.26; 10.17] ($\times 10^9/\text{л}$), против 4.37 [2.76; 7.37] ($\times 10^9/\text{л}$) и 3.72 [2.62; 8.9] ($\times 10^9/\text{л}$) соответственно. Полученные данные отражают более тяжелое течение коронавирусной инфекции у пациентов с выявленными психотическими расстройствами, а также вероятное присоединение осложнений, таких как вторичная бактериальная инфекция.

Полученные данные соотносятся с результатами исследования Kotfis K. et al. (2021), в котором определялись более высокие уровни нейтрофилов и СРБ у пациентов с делирием, выявленным на фоне госпитализации по поводу COVID-19 [98].

С другой стороны, согласно данным Keddie S. et al (2020) высокий уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6, ЛДГ, Ферритина и ФНО α положительно коррелировал с тяжелым течением коронавирусной инфекции, в то время как во взаимосвязи с психиатрическими и неврологическими расстройствами (делирий, декомпенсация энцефалопатии, ОНМК) наблюдалась обратная корреляция. Однако, авторы отмечают, что в данном случае коронавирусная инфекция выступала в качестве сопутствующего заболевания в легкой форме [94].

В результате выполненного исследования 4,8% (95% ДИ [4,2%; 5.5%]) пациентам, госпитализированным с COVID-19, была оказана психиатрическая

помощь. Полученное значение в 14 раз ниже, чем показатель выявляемости, установленный при применении метода активного тотального скрининга на этапе обсервационного исследования (67%). По данным историй болезни вызов психиатра для консультации был связан с определяемым курирующим врачом показаниями для консультации и объективно острым психическим состоянием пациентов. Таким образом, вне поля зрения могли оставаться лица, имеющие стертые клинические проявления или маскированные расстройства, что подчеркивает необходимость разработки вспомогательных инструментов для скрининга психических расстройств у данного контингента и оптимизации процессов маршрутизации пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Выявленные на обсервационном этапе закономерности между тяжестью психопатологической симптоматики и уровнем активации иммунной системы «УАИС» подчеркиваются и в результатах ретроспективного исследования. Уровень лабораторных маркеров воспаления, доступных в рамках рутинного обследования на момент госпитализации и при оценке в динамике, соотносился с тяжестью как психической патологии, так и основного заболевания. Схожая картина была получена и при определении роли, сопутствующей хронических заболеваний. Однако, ключевым недостатком, характерным для любого одномоментного исследования, является невозможность точного установления временной и причинно-следственной связи для изучаемых явлений. Следует отметить, что несмотря на это, такой тип исследований остается востребованным, позволяя провести быструю первичную оценку рабочей гипотезы, что является особенно актуальным в условиях напряженной эпидемической обстановки и ограниченных ресурсов, не позволяющих провести полноценное проспективное или рандомизированное контролируемое испытание.

ГЛАВА 5. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19

Различия в показателях выявляемости, полученные при применении методов активного и выборочного скрининга, подчеркивают актуальность создания вспомогательных инструментов для ускоренной диагностики и маршрутизации пациентов, госпитализированных с COVID-19. Основными принципами такой разработки являются: высокая точность и скорость вычислений, прозрачность результатов и доступность использованных для расчета общесоматических, инструментальных и лабораторных показателей, полученных при рутинном обследовании. В настоящее время, для решения этих задач распространение получает применение алгоритмов машинного обучения, таких как градиентный бустинг, множественная логистическая регрессия и другие [12, 104, 150, 175].

На данном этапе работы, на основе данных, полученных в ходе ретроспективного исследования, была проведена идентификация факторов риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19 с применением нескольких алгоритмов машинного обучения. Подробные характеристики использованных вычислительных методик представлены в приложении.

В ходе применения технологии экстремального градиентного бустинга были получены результаты, отраженные на рисунке 14.

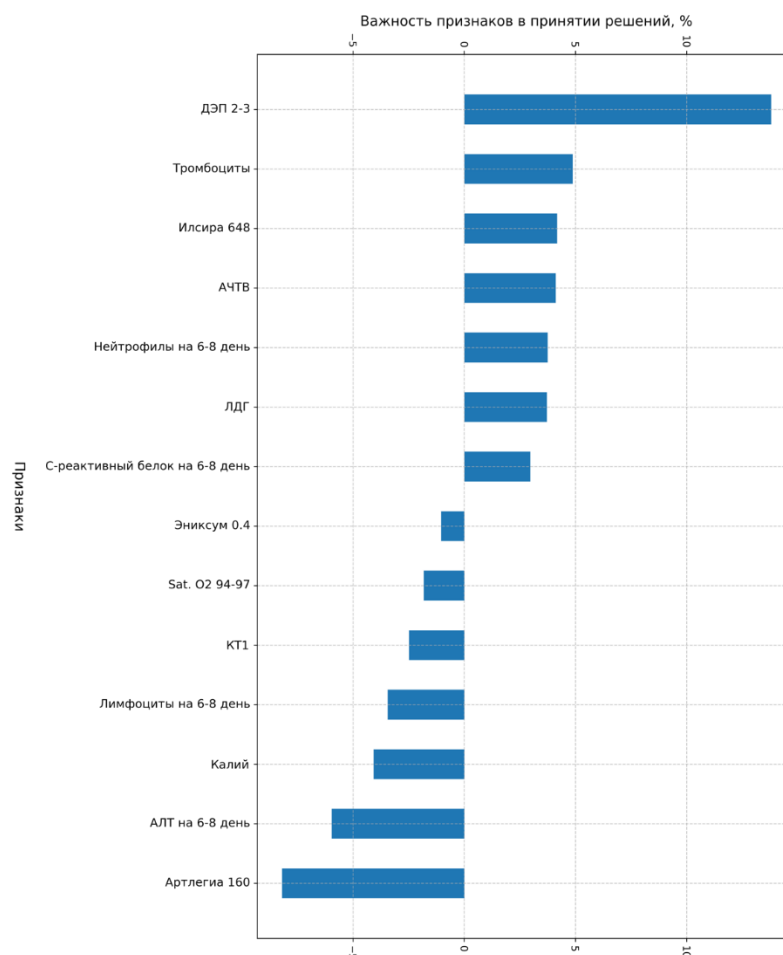


Рисунок 14 – График важности 14 наиболее значимых признаков (экстремальный градиентный бустинг)

Использование алгоритмов машинного обучения позволяет определить некоторые возможные пути развития психопатологической симптоматики у пациентов с COVID-19 и наиболее значимые факторы риска с учетом результатов диагностических и лабораторных обследований, проведенных при поступлении в стационар и в динамике, на 6-8 день госпитализации.

В ходе обработки датасета была получена прямая сильная корреляция (коэффициент корреляции 0,65) между номером волны COVID-19 и распространенностью психических расстройств, что может указывать на различия в патогенных характеристиках разных штаммов коронавируса, которые доминировали в популяции в различные периоды пандемии. В связи с сильной корреляционной связью, искажавшей конечный результат, признак «номер волны» был исключен из итоговой выборки.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, была доказана значительно более высокая патогенность сероварианта «Дельта» сравнительно с более поздними штаммами, такими как «Омикрон», где на первый план выходит проблема высокой контагиозности при относительно благоприятном, зачастую бессимптомном течении инфекционного процесса [129, 143, 178]. Хотя многие имеющиеся исследования, посвященные данной проблеме, имеют множество методологических недостатков, полученные данные играют важную роль в изучении патофизиологических механизмов и особенностей клинической картины, характерной для коронавирусной инфекции, вызванной разными штаммами SARS-CoV-2 [39].

По результатам комплексного применения математических моделей, основанных на методике экстремального градиентного бустинга, наибольшее значение имеют изменения таких признаков как наличие у пациентов выраженных дисциркуляторных нарушений, зафиксированных в ходе неврологического осмотра, и по данным инструментальных методов обследования, таких как КТ и МРТ головного мозга, ЦДС, ультразвуковое исследование сосудов шеи. Известно, что такие нарушения могут возникать как в рамках осложнений коронавирусной инфекции [60], так и в связи с хронической сердечно-сосудистой патологией, метаболическими нарушениями, генетической предрасположенностью или анатомическими особенностями архитектоники сосудов, кровоснабжающих головной мозг [31].

По полученным данным, повышенный уровень тромбоцитов, АЧТВ, нейтрофилов, ЛДГ и длительно сохраняющийся высокий уровень С-реактивного белка также могут играть значимую роль в развитии психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19. СРБ является одним из самых изучаемых потенциальных биомаркеров психических расстройств. Его повышение наблюдается как при эндогенных [48], так и при аффективных заболеваниях [73]. В то же время, высокая активность СРБ может являться фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [146].

С другой стороны, по-видимому, применение некоторых современных иммунобиологических препаратов у данной группы пациентов являлось фактором, снижающим риск развития психиатрических осложнений, что связано в первую очередь с их доказанной эффективностью в лечении коронавирусной инфекции. При этом, активно изучаются результаты их применения при неврологических расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера [167] и в качестве адъювантной терапии при психотических заболеваниях, таких как шизофрения [92].

Учитывая полученные данные, можно предположить, что в развитии психических расстройств, коморбидных острой форме COVID-19 ведущую роль играет динамика основного заболевания, цереброваскулярные нарушения, активизация процессов системного воспаления, нарушения свертывающей системы крови, с последующими изменениями микроциркуляции и тканевого метаболизма, что дополняет результаты, полученные на предыдущих этапах исследования. К ограничениям выполненной работы можно отнести одноцентровый и ретроспективный дизайн исследования, что обуславливает возникающие затруднения в формировании причинно-следственной связи между течением основного заболевания и развитием психических расстройств у пациентов с COVID-19, что подробно освещается в литературных источниках [172].

Оценка риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19 при помощи прогностической модели (калькулятор).

В силу того, что модель, построенная с применением экстремального градиентного бустинга является «закрытой» и не позволяет с достаточной полнотой интерпретировать результаты ее применения, было принято решение построения «открытой» модели с помощью многофакторной логистической регрессии. Построение открытой модели зачастую снижает качество модели: ROC-AUC на тестовой выборке 92,5% – XGBoost, 86% – МЛР, однако обеспечивает большую прозрачность результатов вычислений.

В результате применения многофакторной логистической регрессии были получены следующие результаты (таблица 20).

Таблица 20 – Важность признаков, используемых в алгоритме МЛР

Переменные	coef (B)	Exp (B)	p
ПОАК	1,853	6,379 [1,644, 24,763]	0,007*
Хр. цереброваскуляр. нарушения	1,674	5,333 [2,701, 10,539]	<0,001*
НМГ	1,463	4,319 [1,68, 11,107]	0,002*
Нейтрофилы на 6-8 день	0,088	1,092 [1,008, 1,182]	0,031*
Поток O ₂ < 6 л/мин	-0,698	0,498 [0,266, 0,931]	0,029*
КТ1	-0,727	0,483 [0,257, 0,907]	0,024*
Калий	-0,753	0,471 [0,269, 0,824]	0,008*
Фавипиравир/молнупирави р 1600	-0,988	0,372 [0,195, 0,711]	0,003*
Артлегия	-1,338	0,262 [0,14, 0,493]	<0,001*
const	3,309	27,358 [2,403, 311,456]	0,008*

Перечень использованных показателей содержит в себе данные лабораторной диагностики: количество нейтрофилов на 6-8 день госпитализации и уровень калия, инструментальной диагностики (КТ-картина пневмонии), применение пероральных антикоагулянтов (ПОАК), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), специфических противовирусных препаратов для лечения коронавирусной инфекции (фавипиравир, молнупиравир), препаратов анти-ИЛ-6 моноклональных антител (артлегия) и инсуффляция увлажненного кислорода со скоростью менее 6 л/мин.

Применение данной методики позволяет построить прогностическую модель, интерпретируя полученные результаты в виде математической формулы, где вероятность прогнозирования результата (ВПР), то есть развития психических расстройств у госпитализированных пациентов, представлена следующим уравнением:

$$\text{ВПР} = 1 / (1 + e^{(-x)}), \quad (1)$$

где $e = 2,72$ (Число Эйлера), $x = 3,309 + 1,853 * (\text{ПОАК}) + 1,674 * (\text{Хр. цереброваскуляр. нарушения}) + 1,463 * (\text{Цибор}) + 0,088 * (\text{Нейтрофилы на 6-8 день}) -$

$0,698*(O_2 < 6 \text{ л/мин}) - 0,727*(КТ1) - 0,753*(\text{Калий}) - 0,988*(\text{Коронавир 1600}) - 1,338*(\text{Артлегия 160})$.

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР, которое равно 0.5. Если $ВПР \geq 0.5$, то у пациента имеется высокий риск развития психических расстройств у пациента, госпитализированного с COVID-19.

Пример:

Пациент Н., 85 лет, госпитализирован в инфекционное отделение в связи с коронавирусной инфекцией в тяжелом состоянии. В периоде госпитализации на фоне тяжелого течения COVID-19 (вирусная пневмония КТ-3 стадии, применение мер респираторной поддержки) отмечались кратковременные эпизоды спутанности сознания.

Данные осмотра и лабораторной диагностики:

Дисциркуляторная энцефалопатия 3 ст., нейтрофилы на 6-8 день – $4,38 \cdot 10^9/\text{л}$, калий – 4,2 ммоль/л. План лечения: Коронавир 1600 мг/сут.

Расчет **ВПР**: $ВПР = 1/(1 + e^{-x})$, где $x = 3,309 + 1,674 + 0,088 \cdot 4,38 - 0,753 \cdot 4,2 - 0,988 = 1,21784$; $ВПР = 0,77$.

Заключение: у пациента имеется высокий риск развития психиатрических осложнений.

Таким образом, развитие психических расстройств у данного пациента было точно предсказано при помощи полученной модели.

Значительные различия в показателях выявляемости при использовании методов активного тотального и выборочного скрининга, установленные на этапах обсервационного и ретроспективного исследования отражают необходимость разработки вспомогательных инструментов, направленных на оптимизацию подходов к оценке риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Полученная прогностическая модель позволяет эффективно решать эту задачу при использовании клинических, инструментальных и лабораторных данных, полученных в ходе рутинного обследования, что потенциально позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи, не

требуя специализированных исследований и использования дополнительного кадрового ресурса.

Однако, возможность широкого применения такой разработки на настоящем этапе ограничена спецификой обследованного контингента пациентов (возрастная категория, выраженная соматическая отягощенность, малый объем выборки), в связи с чем необходимо проведение более совершенных исследований в русле изучаемой темы.

Потенциал использования искусственного интеллекта в части алгоритмов машинного обучения в медицине и психиатрии, в частности, может быть реализован в качестве разработки современных подходов к скринингу психических расстройств в рамках т.н. «проактивной» модели оказания психиатрической помощи [130]. Так, в актуальной научной литературе уже описаны случаи успешного применения алгоритмов экстремального градиентного бустинга, основанных на данных электронных медицинских карт, позволяющие с точностью до 79,7% в разных возрастных группах оценивать риск развития обострений психических расстройств [79], что отражает широкие возможности этих методик и необходимость их дальнейшего использования в научных исследованиях фундаментального и прикладного характера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ научных публикаций, посвященных проблеме изучения психических расстройств при COVID-19 и других инфекционных заболеваниях подчеркивает актуальность настоящего исследования: необходимость более углубленного изучения эпидемиологических и клинических аспектов, а также поиск потенциальных нейробиологических маркеров развития психопатологической симптоматики и других факторов риска, обусловленных влиянием основного заболевания, применяемыми методами лечения, отягощенностью хронической соматической патологией.

Разнородность исследовательских подходов к изучению психической патологии в остром периоде COVID-19, указывает на актуальность проблемы клинической классификации психических расстройств, выявляемых у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, сформированной на основе данных, полученных в ходе непосредственного клиничко-психопатологического обследования и учитывающей течение основного заболевания, отягощенность хронической соматической патологией, данные лабораторных и инструментальных обследований, полученных на стационарном этапе.

Особо выделяется проблема своевременной диагностики психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Известно, что наличие нарушений психических функций у данной группы пациентов статистически значимо ухудшает прогноз инфекционного заболевания, выживаемость, увеличивает сроки госпитализации и отрицательно влияет на общую эффективность терапии. Своевременное выявление факторов риска развития психических расстройств среди пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, позволит оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия, маршрутизацию пациентов, снизить нагрузку на систему здравоохранения и медицинский персонал.

Проблематика углубленного изучения эпидемиологических и клинических аспектов манифестирующей в острый период COVID-19 психической патологии, а

также поиск потенциальных нейробиологических маркеров развития этих расстройств и других факторов риска, обусловленных влиянием основного заболевания, определили актуальность диссертационной работы.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось определение выявляемости, клинической типологии и значимых этиопатогенетических факторов риска развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19, с учетом роли процессов системного воспаления и коморбидной хронической патологии.

В соответствие с поставленной целью и задачами исследования определялся показатель выявляемости психических расстройств среди пациентов, госпитализированных в остром периоде COVID-19: было проанализировано соотношение показателей выявляемости при использовании метода активного тотального скрининга и выборочного скрининга по направлению лечащего врача.

Изучена клиничко-психопатологическая структура психической патологии, регистрируемой у госпитализированных пациентов в остром периоде COVID-19.

В рамках исследования оценен вклад нозогенных и соматогенных факторов в генезе психических расстройств в остром периоде COVID-19, а также влияние тяжести инфекционного процесса по ключевым клиническим и рутинным лабораторным показателям и сопутствующей соматической патологии на риск развития психических расстройств у пациентов в остром периоде COVID-19.

Проведен анализ потенциальной взаимосвязи между активацией иммунного ответа по нейроспецифическим и неспецифическим лабораторным маркерам (с применением технологии «Нейроиммуно-тест») и клиническими характеристиками регистрируемой в остром периоде коронавирусной инфекции психической патологии. Определены значимые факторы риска развития психических расстройств в остром периоде COVID-19 с применением технологий машинного обучения. Оценена потенциальная эффективность разработанной

прогностической модели риска психических расстройств в остром периоде COVID-19.

Исследование выполнялось в 3 этапа. На первом этапе было проведено наблюдательное исследование. В соответствии с разработанными критериями выборка составила 70 пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар по поводу COVID-19, в период с февраля 2022 по май 2022 года. На первом этапе методом активного тотального скрининга с участием междисциплинарного консилиума (врач-психиатр, врач-инфекционист, терапевт) оценивалось психическое состояние больных, с учетом тяжести инфекционного заболевания, отягощенности хронической соматической патологией и данных комплексного инструментального и лабораторного обследования (с оценкой ряда нейроспецифических маркеров воспаления). На основании клинико-психопатологической оценки пациенты были разделены на три клинические группы пациентов, ранжированных по тяжести психических расстройств на момент осмотра. Первая группа (n=23) характеризовалась отсутствием выраженных психопатологических нарушений на момент осмотра.

У пациентов второй группы (n=37) диагностирована психическая патология преимущественно тревожного и аффективного круга (нозогенно или соматогенно спровоцированные), а также расстройства, возникшие на органической почве (энцефалопатии различного генеза с синдромом мягкого когнитивного снижения, подтвержденного объективно с помощью методов нейропсихологического обследования КН). Пациенты третьей группы (n=10) обнаруживали клинику помрачения сознания с психотическими расстройствами (включая соматогенно спровоцированный делирий, органический галлюциноз и онейроидный вариант соматогенного психоза), в том числе с сосудистой деменцией с выраженным когнитивным дефицитом. Таким образом, показатель выявляемости психических расстройств при использовании метода активного тотального скрининга составил 67% % (95% ДИ [55,5%; 77,0%]), что сопоставимо с данными других

исследователей, работы которых направлены на изучение эпидемиологии психических расстройств в общей медицинской практике [161, 172].

Средний возраст пациентов в общей выборке, набранной на первом этапе исследования, составил $73,4 \pm 11,8$ лет. При использовании методов статистической обработки было обнаружено, что в группе пациентов без выраженной психопатологической симптоматики определялся статистически значимо более низкий возраст в $63,3 \pm 10,3$ лет, против $75,8 \pm 11,1$ лет в группе 2 и $80,7 \pm 11,1$ лет в группе 3 ($p < 0.001$).

Среднее число соматических жалоб, предъявляемых при первичном осмотре пациентами в общей выборке, составило $3,3 \pm 1,3$. В их число входят жалобы на заложенность носа, головную боль, гипертермию, гипо- и аносмию, дизгвезию, миалгии. Следует отметить, что пациенты с клинически выраженными психическими расстройствами, определенными в группу 2 и группу 3 высказывали статистически значимо большее число жалоб при осмотре: средние значения в группе 2 составили $4,4 \pm 1,2$, в группе 3 – $3,6 \pm 1,2$. В группе пациентов без выраженной психопатологической симптоматики среднее число жалоб составляло $2,4 \pm 1,0$ ($p < 0.001$).

Средняя продолжительность госпитализации в общей выборке ($n=70$) составила $8,6 \pm 5,6$ дней. Статистически значимых различий в количестве койко-дней между группой 1 и группой 2 выявлено не было, однако отмечалось значительное увеличение продолжительности госпитализации пациентов с тяжелыми психическими расстройствами, отнесенными к группе 3: $15,8 \pm 5,0$ дней против $7,9 \pm 5,0$ дней во второй группе и $6,5 \pm 1,6$ дней в первой ($p < 0.001$).

В соответствии с подсчетом индекса коморбидности Чарльсона (CCI) его среднее значение в общей выборке на первом этапе исследования составило $5,3 \pm 2,1$, что свидетельствует о выраженном отягощении обследованного контингента хроническими соматическими заболеваниями. Пациенты, не имевшие клинически значимой психопатологической симптоматики на момент осмотра, имели более низкие значения CCI: $3,4 \pm 1,5$ против $5,9 \pm 1,7$ во второй группе и $7,5 \pm 1,7$

в третьей ($p < 0.001$). Данные соотносятся с недавними исследованиями Marushchak M. (2024), в котором продемонстрирована связь значения Индекса Коморбидности Чарльсона > 3 баллов с возрастом пациентов и тяжестью пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, а также являлись фактором риска летального исхода заболевания [89].

Согласно нозологической квалификации, психические расстройства ассоциированные с острой формой COVID-19, были дифференцированы на 2 типа: нозогенные ($n=29$) и соматогенные расстройства ($n=18$). К нозогенным расстройствам, характерным для пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, относились тревожно-депрессивные нозогенные реакции ($n=14$), тревожно-диссоциативные нозогенные реакции ($n=7$) и тревожно-ипохондрические нозогенные реакции ($n=8$), клинические проявления которых отражены в многочисленных работах по психосоматическим расстройствам, проведенным под руководством акад. РАН А.Б. Смулевича [162, 164, 171, 173].

Соматогенные расстройства, ассоциированные с острой формой COVID-19, были представлены патологией как аффективного (соматогенные депрессии ($n=8$), так и психотического спектра ($n=10$), реализующиеся картиной делирия ($n=4$), состояниями спутанности сознания на фоне психоорганического синдрома ($n=4$), острым галлюцинозом ($n=1$) и онейроидным вариантом соматогенного психоза ($n=1$), которые наблюдались у пациентов с сосудистой деменцией и умеренным выраженным когнитивным дефицитом.

На основе данных лабораторной диагностики с применением метода интегральной оценки состояния нервной системы на основании полуколичественного определения антител методом иммуноферментного анализа к белкам и структурам нервной ткани - «Нейро-иммуно-тест» было сформировано три иммунологических кластера, различающихся уровнем активности иммунного ответа. Была оценена активность как нейроспецифических биомаркеров - альфа-1-протеазного ингибитора, лейкоцитарной эластазы, уровни аутоантител к белку S100B и основному белку миелина (ОБМ), так и показателей, доступных при рутинном лабораторном обследовании: С-реактивный белок, интерлейкин-6,

ферритин, Д-димер, фибриноген. Учитывая результаты применения диагностической панели «Нейроиммуно-тест» в других исследованиях[64], кластеризующим параметром был выбран уровень энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ). Полученные в ходе исследования данные позволили определить особенности каждого иммунологического кластера: 1-й кластер (n=29, 41,4%) характеризовался умеренным повышением активности ЛЭ; 2-й кластер (n=25, 35,7%) - выраженным повышением активности ЛЭ ($p < 0,001$); 3-й кластер (n=16, 22,9%) – низкой активностью ЛЭ ($p > 0,05$) на фоне высокого уровня остальных воспалительных маркеров ($p < 0,05$), что предположительно, может отражать критическое нарушение проницаемости ГЭБ и трансмиграцию нейтрофилов из крови в мозг. В 1-ом кластере выявлялся также аутоиммунный компонент к белку S100B ($p < 0,05$). Сопоставление клинических групп и иммунологических кластеров показало, что увеличение тяжести психопатологической симптоматики, а также большая отягощенность по хроническим соматическим заболеваниям ассоциированы с увеличением активации иммунной системы ($\chi^2=8,77$; $p < 0,05$), что также согласуется с положением о том, что вызванное инфекцией системное воспаление может служить индуктором психопатологических нарушений, особенности которых, предположительно, определяются такими факторами, как генетическая предрасположенность, состояние иммунной системы на этапе, предшествующем заражению (уровень отягощенности соматической патологией или наличие возраст-ассоциированных заболеваний мозга, связанных с хроническим воспалением). Иммунофенотип, характеризующийся высоким уровнем активации иммунной системы и низким уровнем ЛЭ, отражающим, предположительно, критическое нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, выявлен у пациентов преимущественно 3 группы (80%, n=8), в то время как пациенты других клинических групп имели равномерное распределение по выделенным кластерам.

По результатам I этапа исследования была сформулирована гипотеза, предполагающая, что определяющую роль в возникновении и клинической

структуре, а именно тяжести психической патологии, регистрируемой на этапе острого течения инфекционного заболевания COVID-19, играют: уровень активации иммунного ответа; тяжесть непосредственно инфекционного процесса; отягощенность хронической соматической патологией.

На втором этапе было выполнено ретроспективное исследование, выборка которого включала в себя данные медицинских историй болезни 3936 пациентов (средний возраст 62,2 [50,0; 72,0], жен. пол n-2283 (58%), госпитализированных с коронавирусной инфекцией в период с апреля 2020 по август 2022 года, охватывая таким образом первые 6 эпидемических подъемов («волн») заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации.

Методом выборочного скрининга, при наличии показаний к консультации психиатра от лечащего врача или при появлении объективных признаков психического неблагополучия, была сформирована основная группа исследования (n=188, жен. пол 61,2%) со средним возрастом 75,5 [60,75; 84,0] из числа лиц, имевших задокументированные консультации психиатра в период госпитализации.

По результатам осмотра врачом-психиатром им были установлены следующие сопутствующие диагнозы по МКБ-10: депрессивный эпизод (F32), расстройство приспособительных реакций (F43.2), делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами (F05), легкое когнитивное расстройство, обусловленное повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (F06.7). Контрольная группа была сформирована из числа пациентов, не обратившихся за психиатрической помощью в периоде госпитализации (n=3748). При анализе историй болезни учитывались данные объективного осмотра, результаты инструментальных исследований, рутинной лабораторной диагностики в двух контрольных точках (при поступлении в стационар и на 6-8 день госпитализации), а также отягощенность сопутствующей хронической патологией.

По данным исследования, проведенного на выборке из 3936 больных, госпитализированных с COVID-19, было выявлено, что из них 4,8% (95% ДИ

[4,2%; 5.5%]) (n=188), была оказана психиатрическая помощь. Таким образом, показатель выявляемости психических расстройств при использовании выборочного скрининга был в 14 раз ниже (4,8% против 67%), чем при применении активного тотального скрининга на этапе обсервационного исследования.

При сравнении двух выделенных групп были выявлены следующие закономерности: пациенты основной группы, которым была оказана психиатрическая помощь, статистически значимо чаще проходили лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии: 30,3% (n=57 из 188 чел.) против 4,8% (n=180 из 3748 чел.) в контрольной группе ($p < 0,001$). Общие сроки пребывания в стационаре в группе пациентов, обратившихся за психиатрической помощью, были статистически значимо выше: 14,0 [10,0; 23,0] дней против 12,0 [9,0; 16,0] дней в контрольной группе ($p < 0,001$).

Для более точной оценки роли соматических факторов в развитии психической патологии у пациентов в остром периоде COVID-19 было проведено исследование «случай-контроль», в рамках которого в качестве группы «случай» (n=188, жен. пол 61,2%, ср. возраст 75,5 лет [60,75; 84,0]) взята основная группа пациентов, получивших психиатрическую помощь в период госпитализации. Далее, методом псевдорандомизации для исключения влияния факторов возраста и пола на итоговые результаты, из группы пациентов, которым врач-психиатр не вызывался (n=3748), была сформирована группа «контроль» (n=188, жен. пол 61,2%, ср. возраст 73,0 лет [62,75; 81,0]).

Данные объективного осмотра и инструментального обследования пациентов группы «случай» свидетельствовали о статистически значимо более выраженной гипоксии, обусловленной тяжелым течением коронавирусной инфекции. КТ картина пневмонии тяжелой степени (КТ 3-4) наблюдалась в 25,3% (n=48) в группе «случай» против 10,5% (n=10) в группе «контроль» ($p < 0,001$); оксигенотерапия с потоком кислорода более 6 литров в минуту применялась в 21,7% (n=41) в группе «случай» против 12,3% (n=23) в контрольной группе; инвазивная искусственная

вентиляция легких применялась в 21,4% (n=40) в группе «случай», против 5,0% (n=9) в группе «контроль» ($p < 0.001$).

По полученным в ходе исследования данным обратила на себя внимание значительно большая распространенность сердечно сосудистых заболеваний среди пациентов, обратившихся за психиатрической помощью во время госпитализации. А именно, среди больных группы «случай» чаще регистрировались случаи сопутствующей ишемической болезни сердца ($p < 0,001$), нарушений сердечного ритма ($p = 0,009$), артериальной гипертензии ($p = 0,039$). Картину декомпенсации кардиологической патологии дополнили данные инструментальной диагностики (ЭКГ).

Отдельно в ряду соматогенных факторов, влияющих на развитие психической патологии, выделилось наличие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и хронических цереброваскулярных нарушений среди пациентов группы «случай»: 17,2% (n=32) пациентов против 6,1% (n=11) в группе «контроль» ($p = 0,001$) для ОНМК и 57,8% (n=109) против 14,4% (n=27) ($p < 0,001$) для хронических цереброваскулярных нарушений.

В ходе лечения коронавирусной инфекции у пациентов, обратившихся в периоде госпитализации за психиатрической помощью, статистически значимо чаще применялись высокие дозировки иммунобиологических препаратов. Левилимаб (648 мг) использовался в 34,8% (n=65) в группе «случай», против 12,7% (n=24) в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом, противовирусные препараты для лечения неосложненной COVID-19 (фавипиравир) применялись статистически значимо реже, в 20,7% (n=39) в группе «случай» против 50,0% (n=94) в группе пациентов, не консультированных врачами-психиатрами в ходе лечения ($p < 0,001$).

Пациентам из группы «случай» статистически значимо чаще назначались препараты из группы глюкокортикостероидов системного действия (дексаметазон) в дозировках более 16 мг в сутки: 34,1% (n=64) против 18,4% (n=35) в контрольной группе ($p < 0,001$), а также пероральные антикоагулянты (13,7% (n=26) против 2,9%

(n=5), $p < 0,001$) и антикоагулянты из группы низкомолекулярных гепаринов (18,7% (n=35) против 6,3% (n=12), $p < 0,001$).

При оценке уровня лабораторных показателей при поступлении, у пациентов, обратившихся за психиатрической помощью, наблюдается статистически значимое повышение таких маркеров как: прокальцитонин (ПКТ) (нг/мл) 0,09 [0,05; 0,2], против 0,05 [0,03; 0,1] в группе «контроль» ($p < 0,001$); глюкоза (ммоль/л) 6,42 [5,6; 8,05] в группе «случай» при 6,05 [5,37; 7,05] в контрольной ($p < 0,001$); интерлейкин-6 (пг/мл) 37,27 [15,26; 74,04] в группе «случай» против 23,72 [8,8; 47,71] ($p < 0,001$); Д-димеры (нг/л) 281,0 [157,0; 534,5] в группе «случай» и 213,5 [138,75; 371,5] в контрольной, что свидетельствует о более тяжелом течении коронавирусной инфекции и выраженном иммунном ответе у пациентов, обратившихся за психиатрической помощью в периоде госпитализации.

В динамике, при оценке лабораторных маркеров у пациентов группы «случай» обнаруживалось стойкое повышение таких показателей как нейтрофилы 5,15 [2,88; 9,47] ($\times 10^9/\text{л}$) против 3,16 [2,27; 5,77] ($\times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,001$) в контрольной группе, при снижении уровня лимфоцитов до 1,05 [0,72; 1,71] ($\times 10^9/\text{л}$), против 1,38 [1,03; 1,97] ($\times 10^9/\text{л}$). Активность процессов системного воспаления отражала высокое значение С-реактивного белка в динамике: 4,3 [2,05; 17,2] мг/л у пациентов, обратившихся за психиатрической помощью в периоде госпитализации, против 2,01 [1,0; 3,93] мг/л в контрольной группе ($p < 0,001$), а также стабильно высокий уровень интерлейкина-6: 53,07 [22,71; 142,4] пг/мл против 16,78 [5,49; 57,09] пг/мл ($p < 0,001$), и сохраняющийся высокий уровень прокальцитонина (ПКТ) 0,07 [0,04; 0,19] нг/мл, против 0,04 [0,03; 0,06] нг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$).

При анализе других лабораторных показателей была выявлена следующая закономерность. У пациентов из группы «случай» соотношение таких показателей как калий 4,1 [3,7; 4,5] ммоль/л, против 4,21 [4,0; 4,6] ммоль/л в группе «контроль», ($p = 0,005$), креатин-фосфо-киназы (КФК) 97,45 [33,88; 256,65] против 49,6 [33,9; 84,42], ($p < 0,001$), лактат-дегидрогеназы (ЛДГ) 299,4 [208,03; 406,88] МЕд/л против

242,5 [199,25; 324,15] МЕд/л, ($p=0,003$), Д-димеров: 342,0 [206,0; 591,0] нг/мл против 226,0 [145,0; 395,5] нг/мл, ($p<0,001$) при снижении уровня тромбоцитов: 203,0 [158,75; 263,0] ($\times 10^9/\text{л}$), ($p=0,008$) указывало на стойкое и длительное нарушение тканевого метаболизма, которое могло быть обусловлено как прямым действием вирусного агента, так и результатом развития вторичной гипоксии тканей, обусловленной нарушениями микроциркуляции.

В группе пациентов, обратившихся за психиатрической помощью на стационарном этапе лечения коронавирусной инфекции, на долю тревожно-фобических расстройств приходилось 35% пациентов ($n=65$), аффективных расстройств – 26% ($n=50$), психотических расстройств – 39% ($n=73$). По результатам осмотра психиатра им были установлены следующие сопутствующие диагнозы по МКБ-10: депрессивный эпизод (F32), расстройство приспособительных реакций (F43.2), делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами (F05), легкое когнитивное расстройство, обусловленное повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (F06.7).

В условиях большого массива данных результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования для идентификации значимых факторов, с большой долей вероятности предсказывающих риск развития психических расстройств в остром периоде COVID-19, была применена технология искусственного интеллекта с применением алгоритмов машинного обучения. Итоговую выборку для идентификации значимых факторов составило 112 признаков, из которых 56 были общеклиническими показателями и 56 – данными лабораторной диагностики.

По результатам применения алгоритма машинного обучения экстремального градиентного бустинга (XGB - eXtreme Gradient Boosting) среди факторов, повышающих риск развития психических расстройств, определились такие признаки, как наличие у пациентов выраженных дисциркуляторных нарушений, зафиксированных в ходе неврологического осмотра и результатов КТ и МРТ

головного мозга, ЦДС, ультразвукового исследования сосудов шеи, а также лабораторных маркеров, таких как: тромбоциты, АЧТВ, нейтрофилы, ЛДГ и длительно сохраняющийся высокий уровень С-реактивного белка. Среди факторов, снижающих риск развития психических расстройств, определились факторы применения иммунобиологических препаратов для терапии основного заболевания.

Применение методики множественной логистической регрессии (МЛР) позволило с достаточно высокой точностью определить риск развития психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Перечень использованных показателей, которые в дальнейшем легли в основу прогностической модели, содержали в себе данные лабораторной, инструментальной диагностики и применяемых методов лечения инфекционного заболевания: количество нейтрофилов на 6-8 день госпитализации; уровень калия; КТ-картина пневмонии, применение пероральных антикоагулянтов (ПОАК), низкомолекулярных гепаринов (НМГ), специфических противовирусных препаратов для лечения коронавирусной инфекции (фавипиравир, молнупиравир), препаратов анти-ИЛ-6 моноклональных антител (артлегиа) и инсуффляция увлажненного кислорода со скоростью менее 6 л/мин. В результате была построена прогностическая модель, где вероятность прогнозирования результата (ВПр), то есть вероятность развития психических расстройств у госпитализированных пациентов, была представлена следующим уравнением: $ВПр = 1 / (1 + e^{-x})$, где $e = 2,72$ (Число Эйлера), $x = 3,309 + 1,853 * (ПОАК) + 1,674 * (Хр. \text{ цереброваскуляр. нарушения}) + 1,463 * (Цибор) + 0,088 * (Нейтрофилы \text{ на } 6-8 \text{ день}) - 0,698 * (O_2 < 6 \text{ л/мин}) - 0,727 * (КТ1) - 0,753 * (Калий) - 0,988 * (Коронавир 1600) - 1,338 * (Артлегиа 160)$. Представленная в ходе исследования прогностическая модель работает с высокими уровнями точности (79,5% [71,8; 87,2]%), чувствительности (85,0% [74,4; 94,6]%) и специфичности (73,7% [60,0; 85,7]%), ROC-AUC = 86,1% [78,9; 92,6]%), что позволит предсказывать риски развития психических нарушений в группе больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией,

оптимизировать скрининг и дальнейшую маршрутизацию пациентов с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи, а именно улучшить прогноз инфекционного заболевания, выживаемость, уменьшить сроки госпитализации. Таким образом, представленные данные приближают научную общественность к решению актуальной проблемы современной психиатрии и психосоматики.

На основании данных, полученных в ходе проведенной диссертационной работы, необходимо продолжить исследования, направленные на изучение эпидемиологии, клиники и основных этиопатогенетических факторов риска развития психической патологии при различных вирусных инфекциях.

ВЫВОДЫ

Результаты диссертационного исследования по теме «Психические расстройства в остром периоде COVID-19 (эпидемиология, клиника, исследование основных этиопатогенетических факторов риска)» позволили сформулировать следующие выводы:

1. Выявляемость психических расстройств у пациентов, госпитализированных с COVID-19, варьируется в зависимости от применяемых методов обследования. Эффективность активного тотального скрининга значительно превышает результативность выборочного скрининга по направлению лечащего врача: 67% (95% ДИ [55,5%; 77,0%]) против 4,8% (95% ДИ [4,2%; 5,5%]).

2. Психопатологическая структура регистрируемой в остром периоде COVID-19 психической патологии представлена: нозогенными реакциями и соматогенными расстройствами. Среди нозогений выделяются тревожно-депрессивные, диссоциативные и тревожно-ипохондрические реакции. Соматогении представлены соматогенными аффективными расстройствами, соматогенными психозами (делирий) и состояниями спутанности сознания.

3. Клинические проявления психических расстройств в остром периоде COVID-19 представляют из себя образования сложного генеза, сформированные в результате взаимодействия ряда конституциональных и соматогенных факторов. Тяжесть психической патологии ассоциирована с более тяжелым течением коронавирусной инфекции и более высокой отягощенностью соматической патологией.

4. Наиболее тяжелые формы психической патологии (психотические расстройства, состояния спутанности сознания) значимо связаны с профилем активности нейроспецифических маркеров воспаления, таких как S100B, ЛЭ, Альфа-1-ПИ, ОБМ и общим уровнем активации иммунной системы (УАИС), отражающими критическое повреждение и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что, в свою очередь, является одним из

потенциальных патофизиологических механизмов развития психопатологической симптоматики.

5. Ключевыми факторами риска развития психических расстройств у госпитализированных с COVID-19 являются выраженная отягощенность хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, наличие выраженной сосудистой патологии головного мозга, стойкое повышение ряда воспалительных маркеров: интерлейкина-6, С-реактивного белка, Д-димера.

6. Разработанная прогностическая модель обладает большим потенциалом эффективности в оптимизации скрининга и маршрутизации пациентов с психическими расстройствами в остром периоде COVID-19, работает с высокими уровнями точности (79.5% [71.8; 87.2]%), чувствительности (85.0% [74.4; 94.6]%) и специфичности (73.7% [60.0; 85.7]%, ROC-AUC = 86.1% [78.9; 92.6]%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать клинико-психопатологический метод при диагностике психических расстройств в группе пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, с определением принадлежности к группам нозогенных и соматогенных расстройств.

2. Учитывать данные физикального обследования (показатели SpO₂, артериального давления), а также инструментальной и лабораторной диагностики (результаты компьютерной томографии органов грудной клетки, электрокардиограммы, уровни острофазных показателей в крови) при оценке психического состояния и выборе терапевтического подхода.

3. Корректировать тактику ведения пациентов с психическими расстройствами, с учетом рисков межлекарственного взаимодействия с соматотропными препаратами, а также с учетом хронических коморбидных заболеваний.

4. Проводить индивидуальную комплексную оценку риска развития психических расстройств у госпитализированных с COVID-19 пациентов на основе набора клинических, инструментальных и лабораторных показателей в целях оптимизации процессов диагностики и маршрутизации.

5. Методологические принципы, примененные в настоящем исследовании, могут лечь в основу дальнейших научных разработок, посвященных аспектам персонификации диагностических и лечебных подходов в области психосоматической медицины.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение эпидемиологии, клиники и основных этиопатогенетических факторов риска развития психической патологии при различных вирусных инфекциях позволит оптимизировать скрининг и дальнейшую маршрутизацию пациентов с психическими расстройствами, возникшими в период острого течения инфекционного заболевания с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи, а именно – улучшения прогноза инфекционного заболевания, выживаемости и уменьшения сроков госпитализации.

Проведение широкомасштабных исследований с привлечением большого массива лабораторных, инструментальных и клинических данных в области изучения группы психосоматических расстройств с использованием возможностей искусственного интеллекта позволит оптимизировать скрининг пациентов, повысить выявляемость психической патологии и сделать оказание специализированной психиатрической помощи и психотерапевтических интервенций более своевременным в целях улучшения прогноза соматической патологии и повышения качества жизни этой категории пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БПГ – блокада пучка Гиса

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иИВЛ – инвазивная искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

МКБ-10 – международная классификация болезней десятого пересмотра

МЛР – множественная логистическая регрессия

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

НРС – нарушения ритма сердца

НСБ – нейроспецифические белки

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОАК – пероральные антикоагулянты

РЛ – расстройства личности

СД – сахарный диабет

УАИС – уровень активации иммунной системы

ФП – фибрилляция предсердий

ЧСС – частота сердечных сокращений

BDI-13 – beck depression inventory – 13

CCI – Charlson comorbidity index

COVID-19 – CoronaVirus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года

DSM-5 – diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition

HADS – hospital anxiety and depression scale

NLR – neutrophil-leukocyte ratio

PHQ-9 – Patient Health Questionnaire – 9

ROC-AUC – receiver operating characteristic area under the curve

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory-related coronavirus 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андриющенко, А. В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия) : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.06 / Андриющенко Алиса Владимировна; [Место защиты: ГУ "Научный центр психического здоровья РАМН"]. – Москва, 2011. – 363 с.
2. ВОЗ публикует первый глобальный доклад об искусственном интеллекте (ИИ) в сфере здравоохранения и 6 руководящих принципов разработки и использования соответствующих инструментов [Электронный ресурс] // WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/28-06-2021-who-issues-first-global-report-on-ai-in-health-and-six-guiding-principles-for-its-design-and-use?ssp=1&darkschemeovr=1&setlang=de-DE&safesearch=moderate>.
3. Волель, Б. А. Небредовая ипохондрия при соматических, психических заболеваниях и расстройствах личности : психосоматические соотношения, психопатология, терапия : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.18 / Волель Беатриса Альбертовна; [Место защиты: Науч. центр псих. здоровья РАМН]. – Москва, 2009. – 47 с.
4. Гаврилова, С. И. Состояния спутанности сознания у пожилых больных многопрофильного стационара / С. И. Гаврилова, И. Н. Колпащиков // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2014. – № 6 (114). – С. 13–19.
5. Головкина, Д. А. Депрессивные расстройства у лиц, перенесших COVID-19: клиническое наблюдение / Д. А. Головкина, А. К. Васюта, Ю. Г. Тихонова [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 44–48.
6. Дробижев, М. Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях: диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.06 / М. Ю. Дробижев. – Москва, 2000. – 335 с.
7. Жислин, С. Г. Роль возрастного и соматогенного фактора в возникновении и течении некоторых форм психозов / С. Г. Жислин ; М-во

здравоохранения РСФСР. Гос. науч.-исслед. ин-т психиатрии. – Москва : [б. и.], 1956. – 224 с.

8. Кекелидзе, З. И. Психические нарушения и состояние гематоэнцефалического барьера у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / З. И. Кекелидзе, О. И. Гурина, С. В. Шпорт [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2021. – № 6. – С. 23–32.

9. Краснов, В. Н. Психосоматика в контексте развития интегративной медицины / В. Н. Краснов, Н. Р. Паплеев // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 35. – С. 84–88.

10. Мосолов, С. Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции / С. Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 2–23.

11. Островский, Д. И. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека (обзор литературы) / Д. И. Островский, Т. И. Иванова // Омский психиатрический журнал. – 2020. – № 24 (2). – С. 4–10.

12. Пашковский, В. Э. ДимENSIONАЛЬНЫЙ подход к оценке делирия при COVID-19 у пожилых людей / В. Э. Пашковский, Н. Н. Петрова, М. С. Сивашова [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2023. – Т. 57, № 3. – С. 59–69.

13. Петрова, Н. Н. Нейропсихиатрические последствия COVID-19 / Н. Н. Петрова // *Juvenis scientia*. – 2022. – Т. 8, № 4. – С. 5–14.

14. Петрова, Н. Н. Постковидный синдром в психиатрической практике / Н. Н. Петрова, Е. В. Пряникова, Ю. Л. Пустотин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 6. – С. 49–54.

15. Плетнев, Д. Д. К вопросу о соматической циклотимии / Д. Д. Плетнев // Русская клиника. – 1927. – № 36 (7). – С. 496–500.

16. Пушкарев, Д. Ф. Расстройства личности и хроническая соматическая патология (на модели ревматоидного артрита и хронической обструктивной болезни легких) : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.06 / Пушкарев

Дмитрий Федорович; [Место защиты: ГУ "Научный центр психического здоровья РАМН"]. – Москва, 2013. – 212 с.

17. Самушия, М. А. Психические расстройства у больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (клиника, эпидемиология, терапия) : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.06 / Самушия Марина Антиповна; [Место защиты: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»]. – Москва, 2015. – 373 с.

18. Самушия, М. А. Психические расстройства у пациенток со злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы: обзор литературы / М. А. Самушия // Гинекология. – 2011. – № 1. – С. 86–95.

19. Самушия, М. А. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19 / М. А. Самушия, С. М. Крыжановский, А. А. Рагимова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2021. – Т. 121, № 4-2. – С. 49–54.

20. Смулевич, А. Б. К построению транснозологической ритмологической модели депрессий / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая // Психиатрия. – 2013. – № 2. – С. 5–14.

21. Смулевич, А. Б. К проблеме биполярных аффективных расстройств, заимствующих ритм соматического заболевания / А. Б. Смулевич, С. В. Иванов, М. А. Самушия // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – № 2. – С. 4–11.

22. Смулевич, А. Б. Лекции по психосоматике / А. Б. Смулевич. – Москва, 2013. – 214 с.

23. Смулевич, А. Б. Патохарактерологическое предрасположение и формирование нозогенных (провоцированных соматическим заболеванием) психических расстройств / А. Б. Смулевич, С. В. Иванов, М. А. Самушия // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. – № 2. – С. 7–13.

24. Смулевич, А. Б. Психические расстройства в кардиохирургии / А. Б. Смулевич, А. Л. Сыркин, М. Ю. Дробижев, С. В. Иванов // Психокardiология. – 2005. – № 2. – С. 311.
25. Снежневский, А. В. О нозологии психических расстройств / А. В. Снежневский // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1975. – № 2 (75). – С. 138–141.
26. Сорокин, М. Ю. Структура тревожных переживаний, ассоциированных с распространением COVID-19: данные онлайн-опроса / М. Ю. Сорокин, Е. Д. Касьянов, Г. В. Рукавишников [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2020. – № 3. – С. 77–84.
27. Суханов, С. А. Семиотика и диагностика душевных болезней (в связи с уходом за больными и лечением их) : Семиотика и диагностика душевных болезней в связи с уходом за больными и лечением их) : Ч. 2 / С.А. Суханов. – Москва, 1905. – 179 с.
28. Тиганов, А. С. Руководство по психиатрии / А. С. Тиганов, А. В. Снежневский, Д. Д. Орловская. – М.: Медицина, 1998. – 784 с.
29. Чумаков, Е. М. Эволюция взглядов на психические расстройства у больных сифилисом / Е. М. Чумаков, Н. Н. Петрова, И. О. Смирнова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 71–77.
30. Abdelhak, A. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders / A. Abdelhak, M. Foschi, S. Abu-Rumeileh [et al.] // Nature Reviews Neurology. – 2022. – Vol. 3 (18). – P. 158–172.
31. Abraham, H. M. A. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: Blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons / H. M. A. Abraham, L. Wolfson, N. Moscufo [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2016. – Vol. 1 (36). – P. 132–142.
32. Adiguzel, A. Investigation of the Relationship between Headache and Anxiety during the Late COVID-19 Pandemic Period: A Prospective Case-Control Study / A. Adiguzel, M. Akan, S. Ciplak // Dicle Tıp Dergisi. – 2022. – Vol. 1 (49). – P. 92–101.

33. Adler-Milstein, J. Meeting the Moment: Addressing Barriers and Facilitating Clinical Adoption of Artificial Intelligence in Medical Diagnosis / J. Adler-Milstein, N. Aggarwal, M. Ahmed [et al.] // *NAM Perspectives*. – 2022. – Vol. 22. – P. 202209.
34. Ahmed, S. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis / S. Ahmed, B. Leurent, E. L. Sampson // *Age and Ageing*. – 2014. – Vol. 3 (43). – P. 326–333.
35. Ahorsu, D. K. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation / D. K. Ahorsu, C. Y. Lin, I. Vida [et al.] // *International Journal of Mental Health and Addiction*. – 2022. – Vol. 3 (20). – P. 1537–1545.
36. Alexeeva, N. T. Molecular and cellular mechanisms of central nervous system alteration in COVID-19 / N. T. Alexeeva, D. A. Sokolov, D. B. Nikityuk [et al.] // *Journal of Anatomy and Histopathology*. – 2020. – Vol. 3 (9). – P. 72–85.
37. Alhammad, A. M. Mental health status among COVID-19 patients survivors of critical illness in Saudi Arabia: A 6-month follow-up questionnaire study / A. M. Alhammad, N. M. Aldardeer, A. Alqahtani [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2024. – Vol. 15 (12). – P. 2560–2567.
38. Alpert, O. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines -two case reports / O. Alpert, L. Begun, P. Garren [et al.] // *Brain, Behavior, & Immunity. Health*. – 2020. – Vol. 9. – P. 100173.
39. Antonelli, M. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2 / M. Antonelli, J. P. Pujol, T. D. Spector [et al.] // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 10343 (399). – P. 2263–2264.
40. Antoniadi, A. M. Current Challenges and Future Opportunities for XAI in Machine Learning-Based Clinical Decision Support Systems: A Systematic Review / A. M. Antoniadi, Y. Du, Y. Guendouz [et al.] // *Applied Sciences*. – 2021. – Vol. 11 (11). – P. 5088.
41. Arora, A. Understanding coronaphobia / A. Arora, A. K. Jha, P. Alat, S. S. Das // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 54. – P. 102384.

42. Arpaci, I. The development and initial tests for the psychometric properties of the COVID-19 Phobia Scale (C19P-S) / I. Arpaci, K. Karatas, M. Baloglu // *Personality and Individual Differences*. – 2020. – Vol. 164. – P. 110108.
43. Asmundson, G. J. G. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak / G. J. G. Asmundson, S. Taylor // *Journal of Anxiety Disorders*. – 2020. – Vol. 70. – P. 102196.
44. Assaf, D. Utilization of machine-learning models to accurately predict the risk for critical COVID-19 / D. Assaf, Y. Gutman, Y. Neuman [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 8 (15). – P. 1435–1443.
45. Aubrey, A. Poll: Most Americans Say U.S. «Doing Enough» To Prevent Coronavirus Spread [Электронный ресурс] // *Shots Health news from NPR*. – Режим доступа: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2020/02/04/802387025/poll-most-americans-say-u-s-doing-enough-to-prevent-coronavirus-spread>.
46. Badenoch, J. B. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. B. Badenoch, E. R. Rengasamy, C. Watson [et al.] // *Brain Communications*. – 2022. – Vol. 4 (1). – P. fcab297.
47. Balakrishnan, V. COVID-19 depression and its risk factors in Asia Pacific – A systematic review and meta-analysis / V. Balakrishnan, K. S. Ng, W. Kaur [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2022. – Vol. 298. – P. 47–56.
48. Balcioglu, Y. H. C-Reactive Protein/Albumin and Neutrophil/Albumin Ratios as Novel Inflammatory Markers in Patients with Schizophrenia / Y. H. Balcioglu, S. S. Kirlioglu // *Psychiatry Investigation*. – 2020. – Vol. 9 (17). – P. 902–910.
49. Banoei, M. M. Unraveling complex relationships between COVID-19 risk factors using machine learning based models for predicting mortality of hospitalized patients and identification of high-risk group: a large retrospective study / M. M. Banoei, H. Rafiepoor, K. Zendehdel [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1170331.
50. Bartley, C. M. Anti-SARS-CoV-2 and Autoantibody Profiles in the Cerebrospinal Fluid of 3 Teenaged Patients With COVID-19 and Subacute

Neuropsychiatric Symptoms / C. M. Bartley, C. Johns, T. T. Ngo [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2021. – Vol. 12 (78). – P. 1503.

51. Basit, K. A. Psychometric Analysis for fear of COVID-19 Scale (FCV-19S) and its association with depression in patients with diabetes: A cross sectional study from a Tertiary Care Centre in Karachi, Pakistan / K. A. Basit, A. B. Zafar, A. Fawwad [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2021. – Vol. 3 (15). – P. 733–737.

52. Benedetti, F. Can Cytokine Blocking Prevent Depression in COVID-19 Survivors? / F. Benedetti, M. Mazza, G. Cavalli [et al.] // *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. – 2021. – Vol. 16 (1). – P. 1–3.

53. Bolodurina, I. Extracting and Processing of Russian Unstructured Clinical Texts for a Medical Decision Support System Basel Switzerland / I. Bolodurina, A. Shukhman, L. Legashev [et al.] // *MDPI*. – 2023. – Vol. 33. – P. 41.

54. Bonhoeffer, K. Zur frage der klassifikation der symptomatischen psychosen / K. Bonhoeffer // *Berl Klin Wochenschr*. – 1908. – Vol. 45. – P. 2257–2260.

55. Bressington, D. T. Association Between Depression, Health Beliefs, and Face Mask Use During the COVID-19 Pandemic / D. T. Bressington, T. C. C. Cheung, S. C. Chung [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 571179.

56. Brosch, K. Which traits predict elevated distress during the Covid-19 pandemic? Results from a large, longitudinal cohort study with psychiatric patients and healthy controls / K. Brosch, T. Meller, J. K. Pfarr [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2022. – Vol. 297. – P. 18–25.

57. Brown, E. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research / E. Brown, R. Gray, S. Lo Monaco [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2020. – Vol. 222. – P. 79–87.

58. Ceban, F. Association Between Mood Disorders and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death / F. Ceban, D. Nogo, I. P. Carvalho [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2021. – Vol. 10 (78). – P. 1079.

59. Chalupa, P. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections / P. Chalupa, O. Beran, H. Herwald [et al.] // *Infection*. – 2011. – Vol. 5 (39). – P. 411–417.
60. Che Mohd Nassir, C. M. N. COVID-19 Infection and Circulating Microparticles – Reviewing Evidence as Microthrombogenic Risk Factor for Cerebral Small Vessel Disease / C. M. N. Che Mohd Nassir, S. Hashim, K. K. Wong [et a.] // *Molecular Neurobiology*. – 2021. – Vol. 8 (58). – P. 4188–4215.
61. Chekroud, A. M. The promise of machine learning in predicting treatment outcomes in psychiatry / A. M. Chekroud, J. Bondar, J. Delgadillo [et al.] // *World Psychiatry*. – 2021. – Vol. 2 (20). – P. 154–170.
62. Chevrier, S. A distinct innate immune signature marks progression from mild to severe COVID-19 / S. A. Chevrier, Y. Zurbuchen, C. Cervia [et al.] // *Cell Reports Medicine*. – 2021. – Vol. 1 (2). – P. 100166.
63. Chritinin, D. F. Psychological, psychiatric and neurological aspects of COVID-19 / D. F. Chritinin, V. K. Shamrey, I. V. Litvinenko [et al.] // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. – 2023. – Vol. 4 (123). – P. 44.
64. Clancy, U. Neuropsychiatric symptoms associated with cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis / U. Clancy, D. Gilmartin, A. C. C. Jochems [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 3 (8). – P. 225–236.
65. Daher, A. Six Months Follow-Up of Patients with Invasive Mechanical Ventilation Due to COVID-19 Related ARDS / A. Daher, C. Cornelissen, N. U. Hartmann [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 11 (18). – P. 5861.
66. Dantzer, R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression / R. Dantzer // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 2 (29). – P. 247–264.
67. Deng, J. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis / J. Deng, F. Zhou, W. Hou [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2021. – Vol. 1 (1486). – P. 90–111.

68. Dun, Y. The association between prior physical fitness and depression in young adults during the COVID-19 pandemic—a cross-sectional, retrospective study / Y. Dun, J. W. Ripley-Gonzalez, N. Zhou [et al.] // *PeerJ*. – 2021. – Vol. 9. – P. e11091.
69. Dwyer, D. B. Machine Learning Approaches for Clinical Psychology and Psychiatry / D. B. Dwyer, P. Falkai, N. Koutsouleris // *Annual Review of Clinical Psychology*. – 2018. – Vol. 1 (14). – P. 91–118.
70. Eskandar, E. N. Neurologic Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID-19 / E. N. Eskandar, D. J. Altschul, R. de la Garza Ramos [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 96 (11). – P. e1527–e1538.
71. Evans, D. L. Circulating Natural Killer Cell Phenotypes in Men and Women With Major Depression / D. L. Evans // *Archives of General Psychiatry*. – 1992. – Vol. 5 (49). – P. 388.
72. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 1987. – Vol. 2 (149). – P. 351–356.
73. Felger, J. C. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? / J. C. Felger, E. Haroon, T. A. Patel [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2020. – Vol. 6 (25). – P. 1301–1311.
74. Fernández-de-las-Peñas, C. The number of symptoms at the acute COVID-19 phase is associated with anxiety and depressive long-term post-COVID symptoms: A multicenter study / C. Fernandez-de-las-Penas, O. J. Pellicer-Valero, E. Navarro-Pardo [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2021. – Vol. 150. – P. 110625.
75. Flesia, L. Predicting Perceived Stress Related to the Covid-19 Outbreak through Stable Psychological Traits and Machine Learning Models / L. Flesia, M. Monaro, C. Mazza [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 10 (9). – P. 3350.
76. Fodoulian, L. SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain / L. Fodoulian, J. Tuberosa, D. Rossier [et al.] // *iScience*. – 2020. – Vol. 12 (23). – P. 101839.

77. García-Lara, R. A. Prevalence of Depression and Related Factors among Patients with Chronic Disease during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. A. Garcia-Lara, N. Suleiman-Martos, M. J. Membrive-Jimenez [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12 (12). – P. 3094.

78. Garganeeva, N. P. D.D.Pletnev about mental symptoms in the picture of purely somatic diseases: lessons of history and today / N. P. Garganeeva // *CardioSomatics*. – 2013. – Vol. 2 (4). – P. 5–11.

79. Garriga, R. Machine learning model to predict mental health crises from electronic health records / R. Garriga, J. Mas, S. Abraha [et al.] // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 6 (28). – P. 1240–1248.

80. Giorgio di, A. Factors Associated with Delirium in COVID-19 Patients and Their Outcome: A Single-Center Cohort Study / A. di Giorgio // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12 (2). – P. 544.

81. Gómez-Mesa, J. E. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 / J. E. Gomez-Mesa, S. Galindo-Coral, M. C. Montes [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2021. – Vol. 3 (46). – P. 100742.

82. Gonjilashvili, A. The interplay between Sars-Cov-2 infection related cardiovascular diseases and depression. Common mechanisms, shared symptoms / A. Gonjilashvili, S. Tatishvili // *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. – 2024. – Vol. 38. – P. 100364.

83. Grishaeva, A. A. Macrophage inflammatory proteins as markers of severe COVID-19 / A. A. Grishaeva, Zh. B. Ponezheva, M. D. Chanyshv [et al.] // *Èpidemiologiâ i Infekcionnye Bolezni. Aktual'nye voprosy*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 35–38.

84. Helms, J. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 1 (24). – P. 491.

85. Holmes, E. A. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science / E. A. Holmes, R. C. O'Connor, V. H. Perry [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 6 (7). – P. 547–560.

86. Hossain, M. M. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review / M. M. Hossain, S. Tasnim, A. Sultana [et al.] // *F1000Research*. – 2020. – Vol. 9. – P. 636.
87. Iglesias-González, M. Association of serum interleukin-6 and C-reactive protein with depressive and adjustment disorders in COVID-19 inpatients / M. Iglesias-Gonzalez, M. Boigues, D. Sangustin [et al.] // *Brain, Behavior, & Immunity. Health*. – 2022. – Vol. 19) – P. 100405.
88. Irwin, M. R. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery / M. R. Irwin, A. H. Miller // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2007. – Vol. 4 (21). – P. 374–383.
89. Iznak, A. F. Interrelations of Clinical, Neurophysiological and Neuroimmunological Parameters in Depressive Patients after COVID-19 / A. F. Iznak, E. V. Iznak, S. A. Zozulya [et al.] // *Psikhiatriya*. – 2023. – Vol. 21 (2). – P. 28–37.
90. Jakhmola, S. SARS-CoV-2, an Underestimated Pathogen of the Nervous System / S. Jakhmola, O. Indari, S. Chatterjee, H. C. Jha // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 11 (2). – P. 2137–2146.
91. Jang, Y. Associations Between COVID-19, Delirium, and 1-Year Mortality: Exploring Influences on Delirium Incidence in COVID-19 Patients / Y. Jang, H. J. Hur, W. Myung [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2024. – Vol. 32 (39). – P. e232.
92. Jeppesen, R. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders – A comprehensive systematic review and meta-analysis / R. Jeppesen, R. H. B. Christensen, E. M J. Pedersen [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – Vol. 90. – P. 364–380.
93. Kealy, J. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders / J. Kealy, C. Greene, M. Campbell // *Neuroscience Letters*. – 2020. – vol. 726. – P. 133664.
94. Keddie, S. Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management / S. Keddie, O. Ziff, M. K. L. Chou [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 221. – P. 108614.
95. Khandare, P. Serum S100B and NSE Levels Correlate With Infarct Size and Bladder-Bowel Involvement Among Acute Ischemic Stroke Patients / P. Khandare, A.

Saluja, R. S. Solanki [et al.] // *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. – 2022. – Vol. 13) – P. 218.

96. Kleist, K. Über zyклоide Degenerationspsychosen, besonders Verwirrtheits- und Motilitätspsychosen / K. Kleist // *Zentralblatt für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. – 1926. – Vol. 44. – P. 655–657.

97. Köhler-Forsberg, O. A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents / O. A. Kohler-Forsberg, L. Petersen, C. Gasse [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76 (3). – P. 271.

98. Kotfis, K. Delirium Severely Worsens Outcome in Patients with COVID-19 – A Retrospective Cohort Study from Temporary Critical Care Hospitals / K. Koftis, W. Wojciech, A. Szylińska [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 13 (10). – P. 2974.

99. Kozłowska, E. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia / E. Kozłowska, E. Brzezinska-Blaszczyk, J. Agier [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 138. – P. 380–387.

100. Kristensson, K. Mechanisms of CNS invasion and damage by parasites / K. Kristensson, W. Masocha, M. Bentivoglio // *Handbook of clinical neurology*. – 2013. – Vol. 114. – P. 11–22.

101. Kronfol, Z. Impaired lymphocyte function in depressive illness / Z. Kronfol, J. Silva, J. Greden [et al.] // *Life Sciences*. – 1983. – Vol. 33 (3). – P. 241–247.

102. Kwan, R. Y. C. Face Mask Wearing Behaviors, Depressive Symptoms, and Health Beliefs Among Older People During the COVID-19 Pandemic / R. Y. C. Kwan, P. H. Lee, D. S. K. Cheng, S. C. Lam // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 590936.

103. Lee, S. A. Fear and Psychopathology During the COVID-19 Crisis: Neuroticism, Hypochondriasis, Reassurance-Seeking, and Coronaphobia as Fear Factors / S. A. Lee, E. A. Crunk // *OMEGA – Journal of Death and Dying*. – 2022. – Vol. 85 (2). – P. 483–496.

104. Lee, S. H. Predicting delirium and the effects of medications in hospitalized COVID-19 patients using machine learning: A retrospective study within the Korean Multidisciplinary Cohort for Delirium Prevention (KoMCoDe) / S. H. Lee, H. J. Hur, S. N. Kim [et al.] // *Digital Health*. – 2024. – Vol. 10. – P. 205520.

105. Levchuk, L. A. Serum Levels of S100B Protein and Myelin Basic Protein as a Potential Biomarkers of Recurrent Depressive Disorders / L. A. Levchuk, O. V. Roschina, E. V. Mikhalitskaya [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 9 (13). – P. 1423.

106. Li, T. Association of mental health with clinical outcomes in hospitalized patients with moderate COVID-19 / T. Li, L. Zhang, S. Cai [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2022. – Vol. 312. – P. 331–336.

107. Li, X. Neuropsychiatric symptoms and altered sleep quality in cerebral small vessel disease / X. Li, R. R. Qin, J. Chen [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – P. 882922.

108. Liu, F. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 / F. Lui, L. Li, M. Xu [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104370.

109. Liyanage-Don, N. A. Association of depression and COVID-induced PTSD with cognitive symptoms after COVID-19 illness / N. A. Liyanage-Don, M. R. Winawer, M. J. Hamberger [et al.] // *General Hospital Psychiatry*. – 2022. – Vol. 76. – P. 45–48.

110. Lorenzo, R. De. Inflammatory Markers Predict Blood Neurofilament Light Chain Levels in Acute COVID-19 Patients / R. De Lorenzo // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 15 (25). – P. 8259.

111. Lorkiewicz, P. Biomarkers of Post-COVID Depression / P. Lorkiewicz, N. Waszkiewicz // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 18 (10). – P. 4142.

112. Magnúsdóttir, I. Acute COVID-19 severity and mental health morbidity trajectories in patient populations of six nations: an observational study / I. Magnúsdóttir, A. Lovik, A. B. Unnarsdóttir [et al.] // *The Lancet Public Health*. – 2022. – Vol. 5 (7). – P. e406–e416.

113. Martinsen, V. Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease / V. Martinsen, P. Kursula // *Amino Acids*. – 2022. – Vol. 54 (1). – P. 99–109.
114. Marushchak, M. Charlson comorbidity index and the severity of community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2: A retrospective analysis / M. Maruschak, I. Krynytska, T. Homeliuk [et al.] // *Dental and Medical Problems*. – 2024. – Vol. 2 (61). – P. 173–179.
115. Mattison, M. L. P. Delirium / M. L. P. Mattison // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 7 (173). – P. 49–64.
116. Maugeri, N. Preferential and sustained platelet activation in COVID-19 survivors with mental disorders / N. Magueri, R. De Lorenzo, M. G. Mazza [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 16119.
117. Mazza, C. A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors / C. A. Mazza, E. Ricci, S. Biondi [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 9 (17). – P. 3165.
118. Mazza, M. G. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors / M. G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – Vol. 89. – P. 594–600.
119. Mazza, M. G. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up / M. G. Mazza, M. Palladini, R. De Lorenzo [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2021. – Vol. 94. – P. 138–147.
120. Menninger, K. A. Influenza and schizophrenia: an analysis of post-influenzal "dementia precox," as of 1918, and five years later / K. A. Menninger // *American Journal of Psychiatry*. – 1926. – Vol. 82 (4). – P. 469–529.
121. Menninger, K. A. Psychoses associated with influenza: I. General data: statistical analysis / K. A. Menninger // *Journal of the American Medical Association*. – 1919. – Vol. 4 (72). – P. 235–241.

122. Miller, A. H. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders / A. H. Miller // *World Psychiatry*. – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 108–109.
123. Moore, T. M. Development of a probability calculator for psychosis risk in children, adolescents, and young adults / T. M. Moore, M. E. Calkins, A. F. G. Rosen [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2022. – Vol. 14 (52). – P. 3159–3167.
124. Müller, M. Effect of acute depression associated with COVID-19 infection on health-seeking behaviour: a psychiatrist's personal account and case report / M. Muller, J. Broadhead, T. Simpson, M. A. Abas // *BJPsych Open*. – 2022. – Vol. 4 (8). – P. e119.
125. Munjal, S. Neuropsychiatric Aspects of Infectious Diseases / S. Munjal, S. J. Ferrando, Z. Freyberg // *Critical Care Clinics*. – 2017. – Vol. 3 (33). – P. 681–712.
126. Najjar, S. Neuroinflammation and psychiatric illness / S. Najjar, D. M. Pearlman, K. Alper [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2013. – Vol. 10 (1). – P. 816.
127. Nersesjan, V. COVID-19 and Risk for Mental Disorders Among Adults in Denmark / V. Nersesjan, L. Fonsmark, R. H. B. Christensen [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2023. – Vol. 80 (8). – P. 778.
128. Nersesjan, V. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness / V. Nersesjan, R. H. B. Christensen, D. Kondziella, M. E. Benros // *JAMA Psychiatry*. – 2022. – Vol. 5 (79). – P. 486.
129. Nyberg, T. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study / T. Nyberg, N. M. Ferguson, S. G. Nash [et al.] // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 10332 (399). – P. 1303–1312.
130. Oldham, M. A. Proactive Consultation-Liaison Psychiatry: American Psychiatric Association Resource Document / M. A. Oldham, P. H. Desan, H. B. Lee [et al.] // *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. – 2021. – Vol. 62 (2). – P. 169–185.

131. Parra, A. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study / A. Parra, A. Juanes, C. P. Losada [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2020. – Vol. 291. – P. 113254.
132. Poggiali, E. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients / E. Poggiali, D. Zaino, P. Immovilli [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 509. – P. 135–138.
133. Ponti, G. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Monia, C. Runi [et al.] // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2020. – Vol. 6 (57). – P. 389–399.
134. Priya, A. Predicting Anxiety, Depression and Stress in Modern Life using Machine Learning Algorithms / A. Priya, S. Garg, N. P. Tigga // *Procedia Computer Science*. – 2020. – Vol. 167. – P. 1258–1267.
135. Prout, T. A. Identifying Predictors of Psychological Distress During COVID-19: A Machine Learning Approach / T. A. Prout, S. Zilcha-Mano, K. Aafjes-van Door [et al.] // *Frontiers in Psychology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 586202.
136. Pun, B. T. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study / B. T. Pun, R. Badenes, G. Heras La Calle, O. M. Onur [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 3 (9). – P. 239–250.
137. Rass, V. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study / V. Rass, R. Beer, A. J. Alois [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2021. – Vol. 10 (28). – P. 3348–3359.
138. Rebora, P. Delirium in Patients with <scp>SARS-CoV</scp> -2 Infection: A Multicenter Study / P. Rebora, R. Rozzini, A. Bianchetti [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2021. – Vol. 2 (69). – P. 293–299.
139. Saini, A. Inflammatory and blood gas markers of COVID-19 delirium compared to non-COVID-19 delirium: a cross-sectional study / A. Saini, T. H. Oh, D. A. Ghanem [et al.] // *Aging & Mental Health*. – 2022. – Vol. 10 (26). – P. 2054–2061.
140. Santomauro, D. F. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic / D. F.

Santomauro, A. M. Mantilla Herrera, J. Shadid [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 10312 (398). – P. 1700–1712.

141. Schneider, K. *Klinische Psychopathologie* / K. Schneider. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1980.

142. Sensoy, B. G. Anxiety and depression levels in Covid-19 disease and their relation to hypertension / B. G. Sensoy, A. S. Aygul // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2021. – Vol. 3 (43). – P. 237–241.

143. Severity of disease associated with Omicron variant as compared with Delta variant in hospitalized patients with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. – WHO, 2022. – 20 p.

144. Shakibfar, S. Artificial intelligence-driven prediction of COVID-19-related hospitalization and death: a systematic review / S. Shakibfar, F. Nyberg, H. Li [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1183725.

145. Shao, S. C. Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. C. Shao, C. C. Lai, Y. H. Chen [et al.] // *Age and Ageing*. – 2021. – Vol. 5 (50). – P. 1445–1453.

146. Silveira Rossi, J. L. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors / J. L. Silveira Rossi, S. M. Barbalho, R. Reverete de Arujo [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2022. – Vol. 38 (3). – P. e3502.

147. Sisó, S. Sensory circumventricular organs in health and disease / S. Siso, M. Jeffrey, L. Gonzalez // *Acta Neuropathologica*. – 2010. – Vol. 6 (120). – P. 689–705.

148. Skaper, S. Neuroinflammation, Microglia and Mast Cells in the Pathophysiology of Neurocognitive Disorders: A Review / S. Skaper, L. Facci, P. Giusti // *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. – 2015. – Vol. 10 (13). – P. 1654–1666.

149. Song, E. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain / E. Song, C. Zhang, B. Israelow [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2021. – Vol. 218 (3). – P. e20202135.

150. Sorokin, M. Risk assessment of psychiatric complications in infectious diseases: CALCulation of prognostic indices on example of COVID-19 / M. Sorokin, K. Markin, A. Trufanov [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1341666.

151. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [Электронный ресурс] // WHO. – Режим доступа: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).

152. Steardo, L. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19 / L. Steardo, R. Zorec, A. Verkhatsky // *Acta Physiologica*. – 2020. – Vol. 229 (3). – P. e13473.

153. Steardo, L. Psychiatric face of COVID-19 / L. Steardo, A. Verkhatsky // *Translational Psychiatry*. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 261.

154. Stowe, A. M. Neutrophil elastase and neurovascular injury following focal stroke and reperfusion / A. M. Stowe, T. L. Adair-Kirk, E. R. Gonzales [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2009. – Vol. 35 (1). – P. 82–90.

155. Sutton, R. T. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success / R. T. Sutton, D. Pincock, D. C. Baumgart [et al.] // *NPJ Digital Medicine*. – 2020. – Vol. 3 (1). – P. 17.

156. Talbot, P. J. Neurotropism of Human Coronavirus 229E / P. J. Talbot, S. Ekande, N. R. Cashman [et al.] // *Adv Exp Med Biol*. – 1993. – Vol. 342. – P. 339–346.

157. Tancheva, L. Emerging Neurological and Psychobiological Aspects of COVID-19 Infection / L. Tancheva, M. C. Petralia, S. Miteva [et al.] // *Brain Sciences*. – 2020. – Vol. 11 (10). – P. 852.

158. Taquet, M. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA / M. Taquet, S. Luciano, J. R. Geddes, P. J. Harrison // *The Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8 (2). – P. 130–140.

159. The National Institute for Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. – National Institutes of Health, 2021.

160. Ticinesi, A. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital / A. Ticinesi, N. Cerundolo,

A. Parise [et al.] // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2020. – Vol. 10 (32). – P. 2159–2166.

161. Troyer, E. A. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms / E. A. Troyer, J. N. Kohn, S. Hong // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – Vol. 87. – P. 34–39.

162. Uhlén, M. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome / M. Uhlen, L. Fagerberg, B. M. Hallstrom [et al.] // *Science*. – 2015. – Vol. 6220 (347). – P. 260419.

163. Upthegrove, R. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia / R. Upthegrove, G. M. Khandaker // *Curr Top Behav Neurosci*. – 2020. – Vol. 44. – P. 49–66.

164. Uranova, N. A. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia / N. A. Uranova, I. S. Zimina, O. V. Vikhreva [et al.] // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 11 (3). – P. 567–578.

165. Valencia, I. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus / I. Valencia, J. Lumpuy-Castillo, G. Magalhaes [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2024. – Vol. 23 (1). – P. 75.

166. Van den Borst, B. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / B. van den Borst, J. B. Peters, M. Brink [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 5 (73). – P. e1089–e1098.

167. Van Dyck, C. H. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise / C. H. van Dyck // *Biological Psychiatry*. – 2018. – Vol. 4 (83). – P. 311–319.

168. Velavan, T. P. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers / T. P. Velavan, C. G. Meyer // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 95. – P. 304–307.

169. Vostrikov, V. Deficit of pericapillary oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia / V. Vostrikov, D. Orlovskaya, N. Uranova // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 9 (1). – P. 34–42.

170. Walsh, C. G. Predicting suicide attempts in adolescents with longitudinal clinical data and machine learning / C. G. Walsh, J. D. Ribeiro, J. C. Franklin // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. – 2018. – Vol. 59 (12). – P. 1261–1270.

171. Wańkowicz, P. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Psychological Health and Insomnia among People with Chronic Diseases / P. Wankowicz, A. Szylińska, I. Rotter // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10 (6). – P. 1206.

172. Watson, C. J COVID-19 and psychosis risk: Real or delusional concern? / C. J. Watson, R. H. Thomas, T. Solomon [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2021. – Vol. 741. – P. 135–491.

173. Webster, M. J. Immunohistochemical Localization of Phosphorylated Glial Fibrillary Acidic Protein in the Prefrontal Cortex and Hippocampus from Patients with Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression / M. J. Webster, M. B. Knable, N. Johnston-Wilson [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2001. – Vol. 15 (4). – P. 388–400.

174. WHO COVID-19 dashboard [Электронный ресурс] // WHO. – Режим доступа: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>.

175. Wilke, V. Delirium in hospitalized COVID-19 patients: Predictors and implications for patient outcome / V. Wilke, M. Sulyok, M. I. Stefanou [et al.] // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17 (12). – P. e0278214.

176. Wilson, J. E. Delirium / J. E. Wilson, M. F. Mart, C. Cunningham [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2020. – Vol. 6 (1). – P. 90.

177. Winter, T. Evaluation of the English Version of the Fear of COVID-19 Scale and Its Relationship with Behavior Change and Political Beliefs / T. Winter, B. C. Riordan, A. H. Pakour [et al.] // *International Journal of Mental Health and Addiction*. – 2023. – Vol. 21 (1). – P. 372–382.

178. Wolter, N. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study / N. Wolter, W. Jassat, S. Walaza [et al.] // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 10323 (399). – P. 437–446.

179. Xia, H. Angiotensin-Converting Enzyme 2: Central Regulator for Cardiovascular Function / H. Xia, E. Lazardigues // *Current Hypertension Reports*. – 2010. – Vol. 12 (3). – P. 170–175.

180. Yang, L. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics / L. Yang, S. Liu, J. Liu [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2020. – Vol. 5 (1). – P. 128.

181. Yıldırım, M. COVID-19 burnout, COVID-19 stress and resilience: Initial psychometric properties of COVID-19 Burnout Scale / M. Yildirim, F. Solmaz // *Death Studies*. – 2022. – Vol. 46 (3). – P. 524–532.

182. Yousif, M. G. Identifying Risk Factors for Post-COVID-19 Mental Health Disorders: A Machine Learning Perspective / M. G. Yousif, F. G. Al-Amran, H. J. Castro. ARXIV, 2023.

183. Zanini, G. Vascular “Long COVID”: A New Vessel Disease? / G. Zanini, V. Selleri, L. Roncati [et al.] // *Angiology*. – 2024. – Vol. 75 (1). – P. 8–14.

184. Zeng, N. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action / N. A. Zeng, Y. M. Zhao, W. L. Yan [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (1). – P. 423–433.

185. Zhou, J. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus / J. Zhou, C. Li, G. Zhao [et al.] // *Science Advances*. – 2017. – Vol. 11 (3). – P. o4966.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Оценка эффективности использованных моделей машинного обучения:

Градиентный бустинг: число итераций=50, глубина деревьев=4, learning_rate=0.121, функция потерь='Logloss'

Лог. Регрессия: C=1, solver='liblinear', penalty='l2'.

Метод опорных векторов (SVM): Параметр регуляризации = 2,0. Функция принятия решения “one-vs-rest”.

Дерево решений: criterion='gini', max_depth = 9, max_features= 'auto', min_samples_leaf = 2, min_samples_split = 20.

Таблица А.1 – Эффективность различных моделей машинного обучения

Признак	ГБ		ЛР		SVM		Дерево	
	Train, %	Test, %	Train, %	Test, %	Train, %	Test, %	Train, %	Test, %
АUC	99,1	92,5	91,4	89,5	92,5	88,6	92,0	85,8
Точность	96,0	84,2	82,3	82,9	84,7	83,0	83,6	77,6
Чувствительность	94,8	80,0	83	85,7	83,7	85,7	88,9	88,6
Специфичность	97,3	87,8	81,6	80,5	85,7	80,5	78,2	68,3
f1 мера	96	82,4	82,7	82,2	84,8	82,2	84,7	78,5

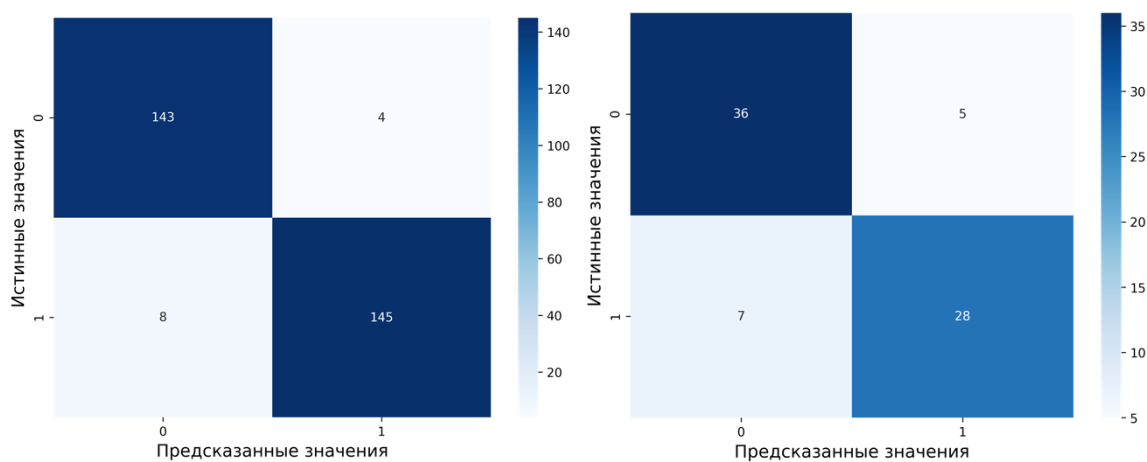


Рисунок А.1 – Матрица путаницы в обучающей выборке TRAIN и тестовой выборке TEST (градиентный бустинг)

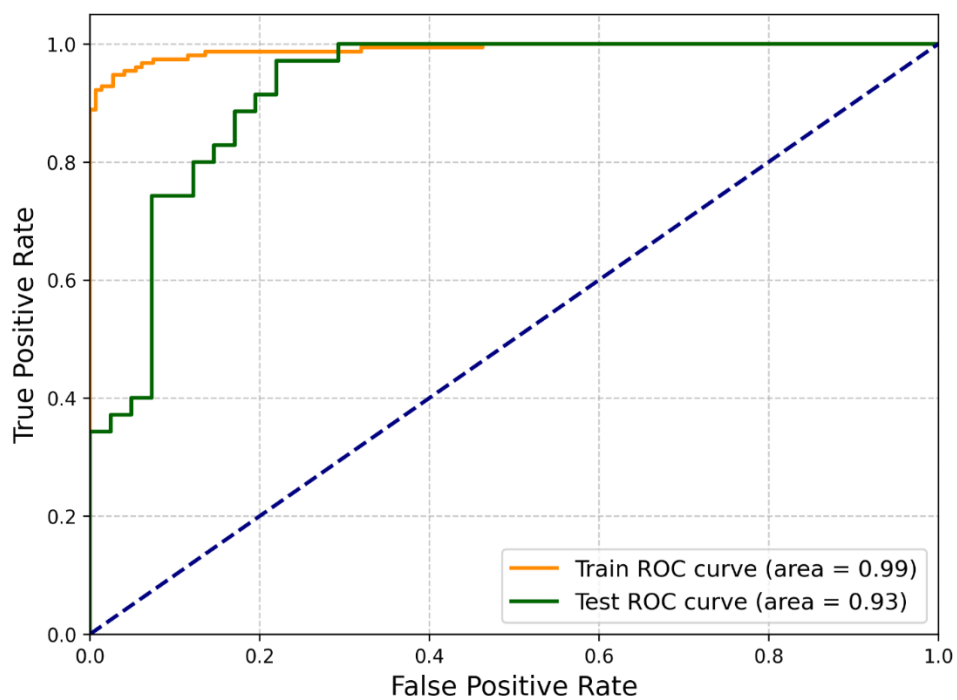


Рисунок А.2 – Кривая ROC-AUC (градиентный бустинг)

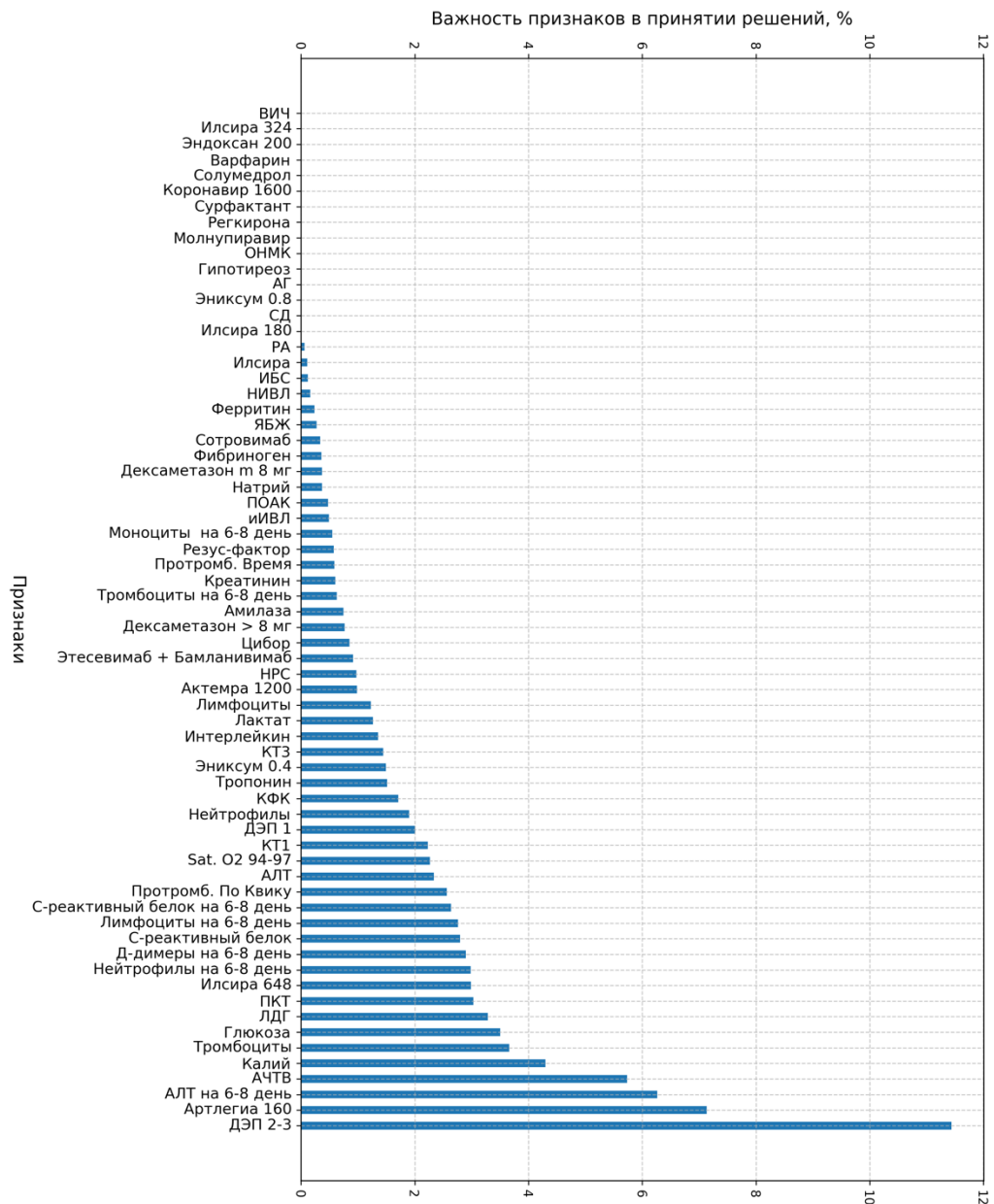


Рисунок А.3 – Важность признаков, посчитанная на основе функции потерь (градиентный бустинг)

На основе функции потерь нельзя определить, положительный или отрицательный вклад оказывает каждый из признаков. Поэтому были определены важности по средним значениям shap value на тестовой выборке. При этом знак “важности” будет определяться знаком суммы произведений значений признака на значение SHAP value.

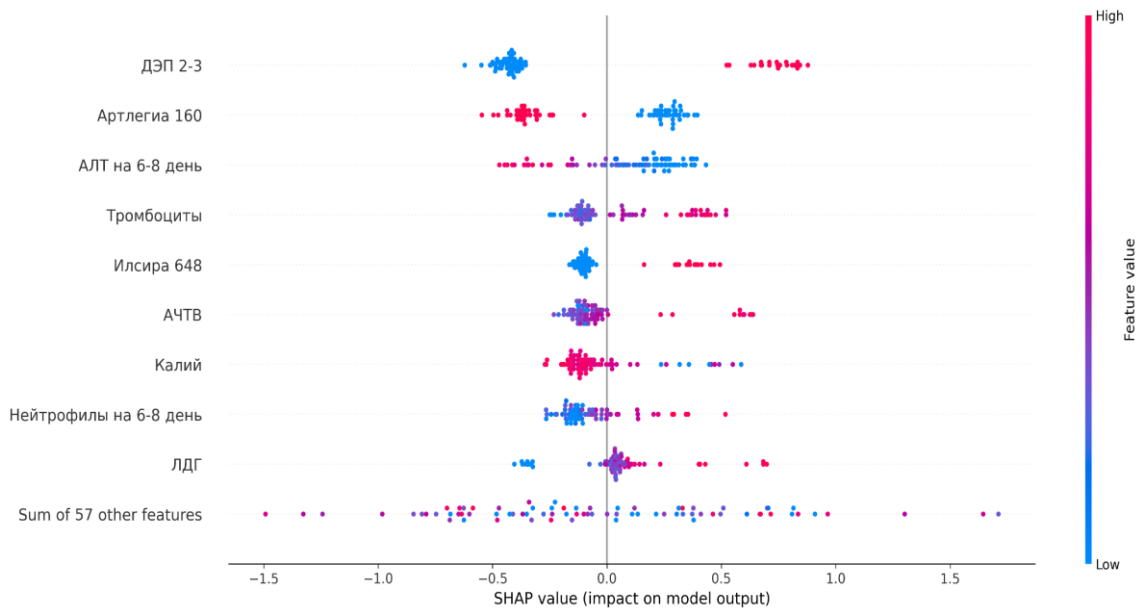


Рисунок А.4 – Значения SHAP Values на тестовой выборке для наиболее важных признаков (градиентный бустинг)

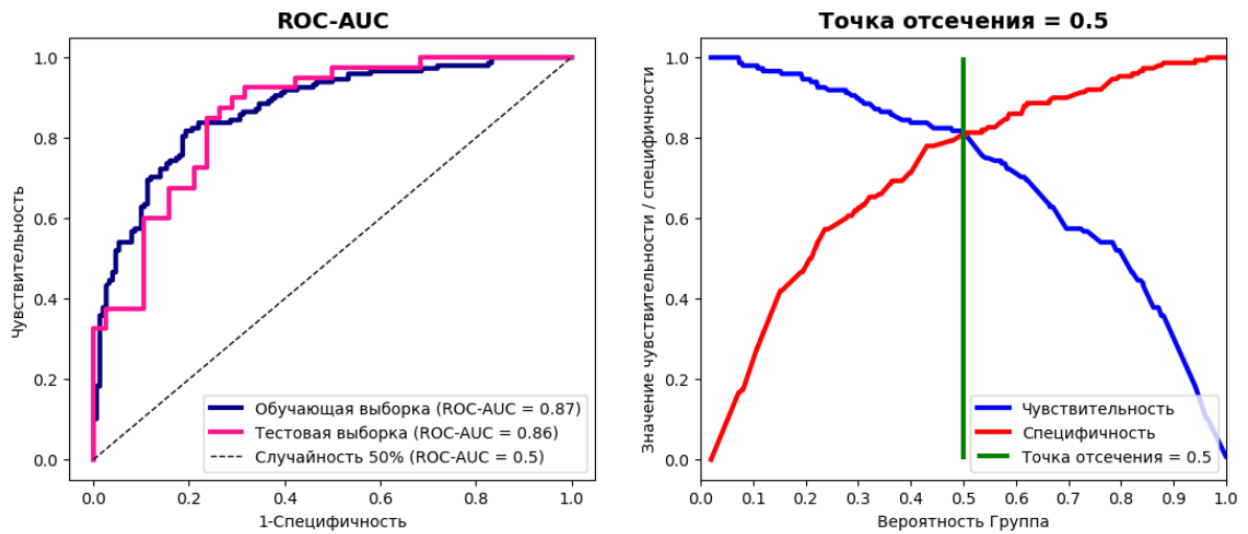


Рисунок А.5 – Метрики модели множественной логистической регрессии

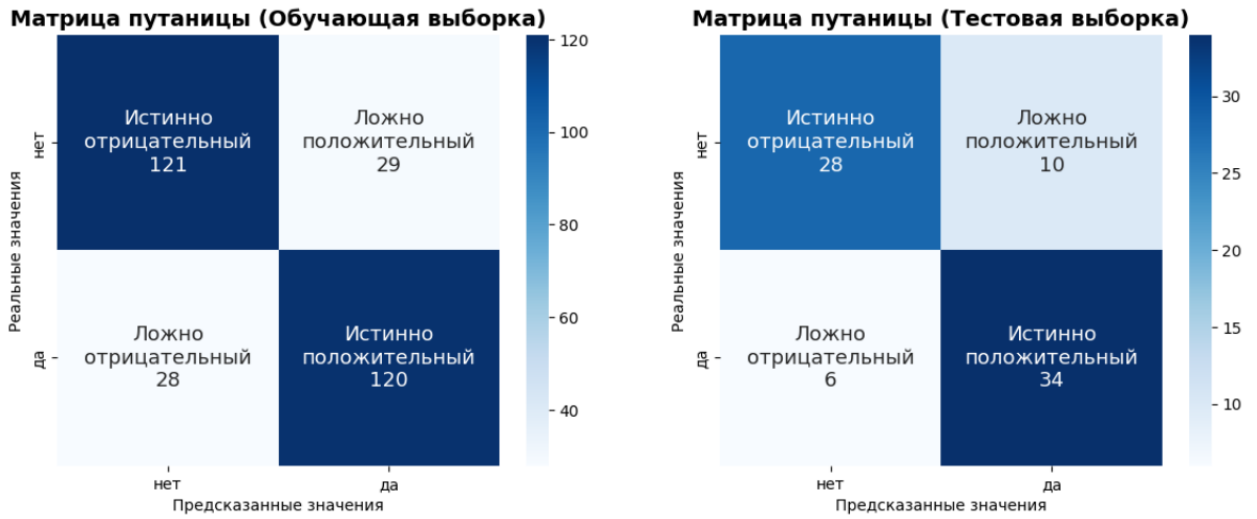


Рисунок А.6 – Матрица путаницы для обучающей (TRAIN) и тестовой (TEST) выборки (множественная логистическая регрессия)

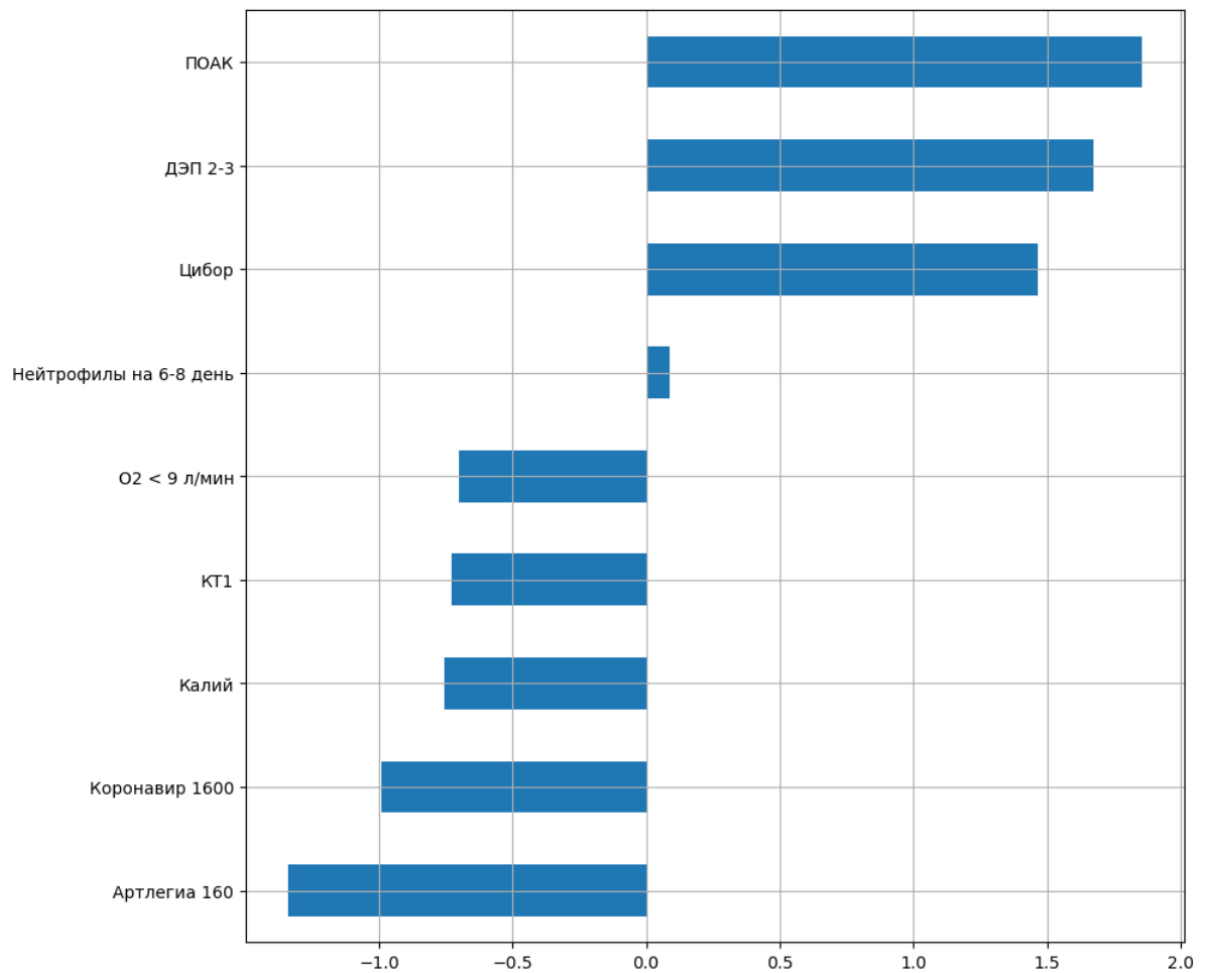


Рисунок А.7 – Важность критериев, использованных при создании калькулятора факторов риска развития психических расстройств (множественная логистическая регрессия)

Таблица А.2 – Оценка качества полученной модели МЛР

Мера оценки	Обучение	Тестирование
ROC-AUC	87,2% [83,7; 90,4]%	86,1% [78,9; 92,6]%
Точность	80,9% [77,2; 84,6]%	79,5% [71,8; 87,2]%
Чувствительность (1)	81,1% [76,1; 86,3]%	85,0% [74,4; 94,6]%
Специфичность (0)	80,7% [75,5; 85,8]%	73,7% [60,0; 85,7]%
ROC±se	87,2 ± 0,0007%	86,1 ± 0,0015%

Таблица А.3 – Важность признаков, используемых в прогностической модели МЛР

Переменные	coef (B)	Exp (B)	p
ПОАК	1,853	6,379 [1,644, 24,763]	0,007*
Хр. цереброваскуляр. нарушения	1,674	5,333 [2,701, 10,539]	<0,001*
НМГ	1,463	4,319 [1,68, 11,107]	0,002*
Нейтрофилы на 6-8 день	0,088	1,092 [1,008, 1,182]	0,031*
Поток O ₂ < 6 л/мин	-0,698	0,498 [0,266, 0,931]	0,029*
КТ1	-0,727	0,483 [0,257, 0,907]	0,024*
Калий	-0,753	0,471 [0,269, 0,824]	0,008*
Фавипиравир/молнупиравир 1600	-0,988	0,372 [0,195, 0,711]	0,003*
Артлегия	-1,338	0,262 [0,14, 0,493]	<0,001*
const	3,309	27,358 [2,403, 311,456]	0,008*